

Georg. M. Scheid

1960





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554226_0028

Aus dem Hygienischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

Direktor: Prof. Dr. H. Kliewe

HÄUFIGKEIT, URSACHEN UND BEDEUTUNG DER PENICILLIN-ALLERGIE
IN DER AMBULANTEN ZAHNÄRZTLICHEN PRAXIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
GEORG M. SCHEID

Zahnarzt

Essen

1959

Dekan: Prof. Dr. med. LEICHER
Referent: Prof. Dr. med. LAMMERS
Korreferent: Prof. Dr. Dr. HERRMANN
Tag der mündlichen Prüfung: 2. Februar 1960

Datum des Diploms

14. Feb. 1960



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

MEINEN ELTERN GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Die Bedeutung des Penicillins als Arzneimittelantigen	2
A) Geschichte und Wesen der Penicillin-Allergie	2
1.) Zur Geschichte der Penicillin-Allergie	2
2.) Das Wesen der Penicillin-Allergie	4
B) Art und Schwere der aufgetretenen Reaktionen	7
1.) Zustandekommen der verschiedenen Reaktionsformen ..	7
2.) Klinische Erscheinungsformen epidermaler Reaktionen .	8
3.) Klinische Erscheinungsformen kutanvaskulärer Reaktionen	13
C) Häufigkeit und Ursachen der Überempfindlichkeitserschei- nungen	20
1.) Antigene Potenz und sensibilisatorischer Index	20
2.) Einfluß bestimmter Grund- oder Nebenerkrankungen ..	22
a) Hautkrankheiten	22
b) Allergische Diathese	22
c) Pilzinfektionen	23
3.) Einfluß der verschiedenen Applikationsarten	27
a) Lokale Applikation	27
b) Parenterale Applikation	29
c) Orale Applikation	31
4.) Bedeutung der verschiedenen Präparatformen	32
a) "Einfache" Penicillin-Präparate	32
b) Depotpenicillin-Präparate	34
c) Depotpräparate auf Anthistamin-Penicillin-Basis ...	42

	Seite
D) Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der allergischen Komplikationen	44
1.) Prophylaxe der Sensibilisierung	44
2.) Diagnostische Möglichkeiten	45
3.) Prophylaxe allergischer Reaktionen	46
4.) Therapeutische Maßnahmen	48
5.) Desensibilisierungsverfahren	49
II. Eigene Untersuchungen an Patienten einer ambulanten zahn- ärztlichen Praxis	50
A) Analyse des Patientengutes mittels anamnestischer Erhe- bungen	50
1.) Patienten, die bereits früher mit Penicillin behandelt worden waren	51
2.) Nicht penicillin-bedingte Medikamentenallergien in unserem Patientenkreis	53
3.) Patienten mit persönlicher oder familiärer allergischer Diathese	54
4.) Patienten mit Hautkrankheiten, insbesondere Pilz- infektionen	55
5.) Patienten mit Indikation für eine Penicillin-Therapie .	56
B) Bildung eines Probandenkreises für die Testuntersuchungen .	57
C) Präparate, Methoden und Systematik unserer Testunter- sichungen	59
1.) Die Testsubstanzen	60
2.) Die Testmethoden	60
a) Indikationsstellung für die verschiedenen Test- verfahren	61
b) Die praktische Durchführung der Testierungen an der Außenhaut	61

	Seite
c) Ein intramuköses Testverfahren zur Diagnostik der Penicillin-Allergie an der Mundschleimhaut	62
3.) Systematik unserer Testuntersuchungen	63
D) Ergebnisse unserer Testuntersuchungen	65
E) Krankengeschichten der Patienten mit positiven Testreak- tionen	67
III. Die praktische Bedeutung der Penicillin-Allergie für die Therapie in der zahnärztlichen Praxis	74
A) Diskussion der erzielten Untersuchungsergebnisse	74
1.) Tabellarische Wiedergabe unserer Untersuchungser- gebnisse	74
2.) Die ermittelte Belastungsquote	80
3.) Ursachen der allergischen Reaktionen unserer Patienten	83
B) Analyse der erzielten Untersuchungsergebnisse	86
1.) Häufigkeit und Spezifität der ertesteten Arzneimittel- allergien	86
2.) Bedeutung allergischer und mykotischer Nebenerkran- kungen für den sensibilisatorischen Index und den Grad einer Sensibilisierung	88
3.) Einfluß der verschiedenen Applikationsarten auf den sensibilisatorischen Index und den Grad der Sensibili- sierung	89
C) Brauchbarkeit der intramukösen Testmethode in der zahn- ärztlichen Praxis	91
1.) Die Möglichkeit intramuköser Diagnostik penicillin- novocain-allergischer Zustände	92
2.) Der praktische Wert intramuköser Testdiagnostik für die tägliche Praxis	93
IV. Zusammenfassung	95
V. Schrifttum	97

EINLEITUNG

Nach Literaturangaben kann heute eine ständige Zunahme der Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin-Präparate festgestellt werden. Auch wird darüber diskutiert, welche Ursachen dem vermehrten Auftreten der Penicillin-Allergie zugrunde liegen und mit welchen begünstigenden Faktoren gerechnet werden muß.

Alle diese Arbeiten befassen sich jedoch mit dem Patientengut in Kliniken, während keine Angaben zu finden sind, mit welchen Verhältnissen in der täglichen ambulanten Praxis zu rechnen ist.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, mittels anamnestischer Erhebungen und praktischer Untersuchungen festzustellen, als wie hoch der Prozentsatz der zu erwartenden Überempfindlichkeitserscheinungen beim Patientenmaterial einer zahnärztlichen Praxis zu veranschlagen ist.

Weiterhin sollte ermittelt werden, ob es sich bei den betreffenden Fällen um eine spezifische Penicillin-Allergie handelte, oder ob die Reaktionen auf das den meisten Depotpräparaten als Verzögerer zugesetzte Novocain zurückgeführt werden müssen, ob die Sensibilisierung durch bestimmte Applikationsweisen induziert oder durch Grund- bzw. Nebenerkrankungen allergischer oder mykotischer Art vielleicht im Sinne einer Idiosynkrasie vorbereitet worden waren.

Schließlich haben wir den Versuch unternommen, eine mögliche Penicillin-Allergie durch Injektion der Testlösung in die Umschlagsfalte des Mundvorhofes an der Schleimhaut zu diagnostizieren, um so das Testfeld in das eigentliche Arbeitsgebiet des Zahnarztes zu verlegen und die Möglichkeit einer gerade in der ambulanten Praxis schnell und sicher durchzuführenden Testdiagnostik zu prüfen.

Bevor jedoch auf unsere eigenen Untersuchungen näher eingegangen wird, soll anhand des Schrifttums die Bedeutung des Penicillins als Arzneimittelantigen überhaupt behandelt werden.

I. DIE BEDEUTUNG DES PENICILLINS ALS ARZNEIMITTELANTIGEN

A) GESCHICHTE UND WESEN DER PENICILLIN-ALLERGIE

SIR ALEXANDER FLEMING's (57) ursprüngliche Auffassung, im Penicillin ein Heilmittel entdeckt zu haben, das bei seiner hohen therapeutischen Wirksamkeit von allen bisher bekannten Medikamenten die geringste Toxizität aufweist, hat sich zwar bestätigt, doch mußte man schon bald die Erfahrung machen, daß es keineswegs frei von Nebenerscheinungen überhaupt war.

Kurze Zeit nach seiner Einführung im Jahre 1943 erschienen die ersten Veröffentlichungen amerikanischer Autoren, in denen über Reaktionen allergischer Genese berichtet wurde (122, 170).

1.) Zur Geschichte der Penicillin-Allergie

Bevor Mitte der dreißiger Jahre die Sulfonamide eingeführt wurden, waren allergische Reaktionen nach Medikamenten relativ selten und zeitigten in der Mehrzahl leichte Krankheitsbilder. Schwere Komplikationen wurden selten gesehen und manifestierten sich im allgemeinen als solche vom Typ der Serumkrankheit. Anaphylaktische Reaktionen traten nur vereinzelt nach Anwendung von Fremdsera auf (99).

Die Sulfonamide jedoch erwiesen sich als stark sensibilisierende Präparate, und da sie vielfach bei jeder harmlosen Infektion kritiklos Anwendung fanden, war bald ein scharfes Ansteigen der Häufigkeit und Schwere allergischer Krankheitsbilder mit Fieber, den verschiedensten Hauteruptionen, Purpura, hämolytischer Anämie und maligner Neutropenie zu verzeichnen (99).

Das Penicillin wurde daher um so mehr willkommen geheißen, als in der frühen Literatur nichts oder nur sehr wenig über allergische Reaktionen berichtet wurde. Praktisch bestand ja auch zu dieser Zeit noch keine eigentliche Penicillin-Überempfindlichkeit. Kam es hin und wieder doch zu allergischen Krankheitsbildern, so wurden die im Penicillin noch vorhandenen

Verunreinigungen als Ursache angenommen (99).

Bald aber häuften sich die Berichte über allergische Reaktionen mannigfacher Art, auch nach Verabreichungen reiner kristalliner Präparate und besonders nach Einführung der Depot-Penicilline (99).

Wenn heute die Heilsera bezüglich Häufigkeit, Schwere und Vielfalt der durch sie hervorgerufenen Überempfindlichkeitsreaktionen vom Penicillin aus ihrer Spitzenstellung unter den Arzneimittellantigenen verdrängt worden sind, zeichnen dafür verschiedenen Gründe verantwortlich (72, 99).

In erster Linie müssen die enorme Produktionssteigerung in den letzten Jahren und eine damit Hand in Hand gehende weitverbreitete, leider aber sehr oft indikationslose Anwendung des Medikamentes genannt werden.

Nach einer Zusammenstellung von COGHILL (32) erreichte in den U. S. A. die Produktion von Großmedikamenten im Jahre 1952 folgende Werte:

Tab. I: Jahresproduktion von Großmedikamenten
in den U. S. A. 1952

<u>Antibiotica</u>	900 000 kg, davon
Penicillin	360 000 kg
Streptomycin	250 000 kg
Breitband- antibiotica	290 000 kg
<u>Sulfonamide</u>	250 000 kg
<u>Aspirin</u>	650 000 kg
<u>Barbiturate</u>	36 000 kg

Im Jahre 1953 erreichte die Züchtung von Penicillin-Schimmelpilzen in den U. S. A. die astronomische Größenordnung von 350 Trillionen Einheiten mit einem Fabrikwert von 150 Millionen \$.

Dadurch konnte zwar der Preis für Penicillin erheblich gesenkt und das Medikament der Öffentlichkeit auf breiter Basis zugänglich gemacht werden, doch führten der niedrige Preis und die geringe Toxizität sowie die daraus resultierende leichte und gefahrlose Anwendbarkeit zu weitgehendem Miß-

brauch der wertvollen Präparate (72). Nach Schätzungen von FINLAND 1953 (54), REIMANN 1953 (159) und BICKEL 1955 (19) über die tatsächlich indizierte Anwendung des Penicillins müssen 80-90% als verschwendet angesehen werden.

Auch deklarierte eine gewissenlose Propaganda das Penicillin zu einem Allheilmittel und führte zu Herstellung und Gebrauch von Penicillin-Kaugummi, Penicillin-Zahnpasta, penicillinhaltiger Kosmetica, ja zur Verwendung von Penicillin zur Lebensmittelkonservierung (72, 219).

Weiterhin führten sinnlose Erkältungsprophylaxe mit Penicillin-Lutschpillen und Selbstbehandlung mit Penicillin-Pudern und -Salben zu einer regelrechten "Penicillin-Durchseuchung", auf deren Konto die Zunahme der allergischen Nebenerscheinungen heute zu schreiben ist (74, 75).

Leider werden auch von ärztlicher Seite Penicillin-Präparate vielfach ohne einwandfreie Diagnosestellung verordnet. So hat HARNISCH (74) einen Fall berichtet, wo in den U. S. A. eine Gruppe von Soldaten, die wegen "unklarer Fiebererscheinungen" aus dem Koreakrieg zurückgezogen worden waren, zuerst einmal mit Penicillin behandelt wurden, obwohl sie in Wirklichkeit an einer Malaria litten.

Ebenso zu verurteilen ist eine Penicillin-Verordnung bei Bagatellerkrankungen, die mit den bisherigen einfachen Mitteln ebenso gut oder besser zu beherrschen sind. Hier ist besonders an die Behandlung der Erkältungskrankheiten zu denken, die meist durch Viren hervorgerufen werden, auf die das Penicillin gar keinen Einfluß hat.

Eine derartige Medikation muß als unärztlich bezeichnet werden. Sie ist nur geeignet, Nebenerscheinungen in immer größerer Zahl auftreten zu lassen, während der Wert der kostbaren Antibiotica durch biologische Gegenregulationen stark herabgemindert wird.

2.) Das Wesen der Penicillin-Allergie

Das Wesen der Penicillin-Allergie und der Mechanismus ihrer Entstehung sind heute weitgehend aufgeklärt. Die Sensibilisierung durch Arzneistoffe muß als ein Sonderfall der von PIQUET 1903 begründeten Allergielehre angesehen werden, und es muß von einem Krankheitsbild allergischer Genese der Nach-

weis gefordert werden, daß es auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruht (55). Nach BLOCH (23) kommt "die allergische Reaktion mit all ihren Folgen, das, was wir als manifeste allergische Krankheit bezeichnen, zustande durch den Kontakt und die Reaktion des Antigens mit dem adäquaten spezifischen Antikörper am zellulären Sitz des letzteren".

Um überhaupt den Nachweis für eine sogenannte Überempfindlichkeitsreaktion erbringen zu können, mußten zuerst experimentelle Grundlagen geschaffen werden, an denen ARTUS (5) wesentlich beteiligt war.

Weitere entscheidende Aufklärung brachte der DALE - SCHULZ'sche Versuch 1913, bei dem sich das blutfrei gespülte isolierte Uterus-Präparat eines anaphylaktisch gemachten Tieres als streng spezifisch empfindlich gegen das zugeführte Arzneimittelantigen erwies (55).

Ebenso wertvoll war der Nachweis einer passiven Allergisierung bei Mensch und Tier durch den PRAUSNITZ - KÜSTNER'schen Versuch 1921 (55), und FROSSMANN (59) endlich erbrachte 1930 den Beweis für den zellulären Sitz der anaphylaktischen Reaktion.

Den Nachweis für die allergische Natur der sogenannten Arzneimittelüberempfindlichkeit verdanken wir LANDSTEINER (109), der experimentell zeigte, daß auch niedermolekulare Stoffe, die sogenannte Halbantigene oder Haptene darstellen, sich nicht nur mit körperfremden sondern auch mit körpereigenen Eiweißstoffen, z. B. mit Globulinen verbinden und somit Komplexantigene bilden können, welche echte anaphylaktische Reaktionen auszulösen vermögen. Die Ergebnisse dieser mit Komplexantigenen und homologen Immunseren vorgenommenen Versuche beweisen einwandfrei, daß niedermolekulare Verbindungen serologische Reaktionen hervorrufen, daß sie zu Sensibilisierung und anaphylaktischem Schock führen können. Die Spezifität ist dabei groß, aber nicht absolut und eher als eine Gruppenspezifität zu verstehen (55).

Den verschiedenen klinischen Manifestationen der menschlichen Allergie liegen unterschiedliche immunbiologische Wirkungsmechanismen zugrunde. Teilweise finden sich die Antikörper in den Zellen der reagierenden Gewebe fixiert, teilweise sind sie in den zirkulierenden Körpersäften zu finden. Doch ist der Ursprung dieser humoralen Antikörper ebenfalls zellulär (99).

In den meisten Fällen von Penicillin-Allergie sind die Antikörper zellulär.

In den meisten Fällen von Penicillin-Allergie sind die Antikörper zellulär. Sie sind daher in erster Linie durch direkten Kontakt des Penicillins mit der Haut, also durch den Lappchentest (Kontaktdermatitis), oder durch die verzögerte Reaktion nach intrakutaner Injektion nachweisbar (99).

Zirkulierende Antikörper wurden bei den schwersten Arten der Penicillin-Allergie festgestellt, also bei solchen, die sich als anaphylaktischer Schock manifestierten. Dies kann auf 2 Wegen geschehen:

1. durch die unmittelbare Quaddelreaktion nach kutaner oder intrakutaner Applikation der Testlösung und
2. durch die PRAUSNITZ-KÜSTNER'sche Reaktion durch passive Übertragung.

Berichte über das Vorhandensein von Präzipitinen im Blut von Patienten, die auf Penicillin mit anaphylaktischem Schock reagierten, liegen noch nicht vor (99), (122).

VOLINI (200) war der Auffassung, daß die antigene Wirkung von der Benzyl-Seitengruppe des Penicillins herrühre, doch wurden seine Beobachtungen durch die Experimente von FEINBERG und SIEGAL (52) widerlegt. GRAUL und MENZEL (69) nehmen an, daß der freie oder in das Penicillin-Molekül eingebaute Thiazolidinring für den Sensibilisierungseffekt verantwortlich sei.

Nach den Veröffentlichungen von SHERMAN, SPAIN und CHASE (176) nehmen NORA und WINTON (214) an, daß bei der Penicillin-Anaphylaxie zwei verschiedene Antikörper in verschiedener Konzentration anwesend seien:

1. ein Antikörper der die Haut sensibilisiert und mit intrakutan injiziertem Penicillin reagiert, oder aber ein Produkt, das aus der Vereinigung von Penicillin mit Gewebsprotein entsteht und einen positiven Hauttest zeigt, wie er bei der Anaphylaxie auftritt und
2. ein anaphylaktischer Antikörper, der die schweren Erscheinungen hervorgerufen soll, z. B. die Vasomotorenschwäche und den Spasmus der glatten Muskulatur (214).

RAFFEL (156) vermutet eine dritte Art von Antikörpern, die präzipitierenden Immunkörper.

Ein und dasselbe Antigen ist in der Lage, bei verschiedenen Patienten die verschiedensten Krankheitsbilder hervorzurufen, kann aber auch bei ein und demselben Patienten unterschiedliche Reaktionen bewirken. Das Penicillin

besitzt hinsichtlich seiner Manifestationsmöglichkeiten ein besonders buntes Spektrum wie die Vielfalt seiner Überempfindlichkeitsreaktionen beweist (99, 166).

B) ART UND SCHWERE DER AUFGETRETENEN REAKTIONEN

Die Skala der Krankheitsbilder, die als Manifestationen einer Penicillin-Allergie auftreten können, ist sehr breit. Besonders groß sind wiederum die Reaktionsmöglichkeiten von Seiten des Hautorgans.

Bei ihrer Beurteilung muß man die Folgen einer epidermalen Sensibilisierung, vorwiegend ausgelöst durch direkten Kontakt des Allergens mit der Haut, und die einer kutanvaskulären Allergisierung, vorwiegend ausgelöst durch Einbringung des Penicillins in die Blutbahn unterscheiden (122, 166).

1.) Das Zustandekommen der verschiedenen Reaktionsformen

Die Antibiotica können zur Gruppe der Exoallergene gezählt werden und sind bei lokalen Applikationen als Kontaktallergene anzusehen (166).

Nach EDERLE und BIZZOZERO (43) kommt es bei einer solchen Reaktion zu einer Vereinigung der reagierenden Körper, ähnlich wie bei einem chemischen Neutralisationsprozess. Hiermit kann die Antigen-Antikörper-Reaktion schon beendet sein. Kommt es jedoch zu einem allergischen Ansprechen, so tritt eine ihrer Art nach noch unbekannte Reizbildung auf. Diese wirkt auf die Gefäße und hat Spongiose, Exsudation, Ödem und Vesikulation zur Folge. Einige Autoren führen diesen Primärreiz auf eine physikalische Zustandsänderung der Zellkolloide zurück. Eine andere Hypothese besagt, daß es durch den Primärreiz zur Bildung von histamin-ähnlichen Substanzen komme (166).

EPPING u. a. (47) nehmen eine unmittelbare Einwirkung der Antigen-Antikörperreaktion über den Nervenendapparat mittels des Primärreizes an. Diese Beteiligung des Nervenendapparates ist einmal durch den Juckreiz, der viele allergische Reaktionsformen begleitet, zum anderen durch die gefäßreflektorischen Symptome belegt. Demnach werden sowohl die epidermalen Sensibilisierungserscheinungen, wie auch die kutanvaskulären Reaktionsformen durch eine Reizung der vegetativen Nervenendigungen hervorgerufen (166).

Durch die epidermale Allergisierung kommt es bei Vorhandensein eines individuellen Faktors zu "ekzematösen Herdreaktionen", die im schwersten Falle zu einer Generalisierung führen können, die dann unter dem Bilde einer Erythrodermie auftritt (166).

Die kutanvaskulären Erscheinungen äußern sich unter urtikariellen oder serumkrankheitsähnlichen Symptomen (166).

Zwischen diesen beiden Reaktionstypen sind natürlich Übergänge möglich. So kann es nach penicillinbedingten Kontaktdermatitiden bei allgemeiner Sensibilisierung zum Auftreten urtikarieller oder erythematöser Exantheme infolge späterer parenteraler Penicillin-Zufuhr kommen.

In 4 von HASWELL und WILKINSON (76) gesehenen Fällen wurde Penicillin-Salbe sogar gut vertragen, während bei späterer intramuskulärer Injektion serumkrankheitähnliche Symptome auftraten (122).

Weiterhin kann man bei den hyperergischen Penicillin-Reaktionen Früh- und Spätfolgen unterscheiden.

Die Frühreaktionen treten bei anaphylaktischen Zuständen wenige Minuten nach der Applikation, oder aber bei leichteren Fällen nach 10 bis 24 Stunden auf. Es zeigen sich meist "grobfleckige, rosa bis düsterrote, manchmal konfluierende, bisweilen bullöse, vesikuläre papulöse Exantheme an Stamm, Extremitäten und Gesicht." (13). Außerdem können Ödeme, zuweilen umschrieben, an den gleichen oder auch an anderen Stellen, Urtikaria, gastrointestinale Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen, Leibschmerzen und Diarrhöen auftreten. Oft tritt starker Pruritus, besonders in den Hautfalten, auf. Etwa bestehende Hautkrankheiten können sich verschlimmern und es kann in der Folge zu Hyperämie und Serumexsudation kommen.

Spätfolgen, die sich nach mehreren Tagen, zwischen dem 7. und 10. Tag, zeigen können, treten meist als Urtikaria, oft einhergehend mit Gesichts- und Extremitätenödemen, Arthralgien und Myalgien auf. Sie gleichen in ihren Erscheinungen also der Serumkrankheit (13).

2.) Klinische Erscheinungsformen epidermaler Reaktionen

Die weitaus meisten Penicillin-Allergien manifestieren sich in Hauterscheinungen und können als eine Dermatitis medikamentosa aufgefaßt werden. Sie äußern sich in einer Vielzahl von flüchtigen erythematösen,

punktförmigen oder morbilliformen Exanthenen, die im allgemeinen nicht zu exfoliativer Dermatitis führen. Die Ausschläge können sowohl nach oraler wie auch nach parenteraler Penicillin-Zufuhr auftreten (99, 122, 183).

Ernste Hautkomplikationen stellen die bullösen und exfoliativen Dermatitis dar.

In einem von SONCK (183) beobachteten Fall war der Patient völlig desorientiert, und als der Hautausschlag nach 4 Wochen abgeheilt war, lösten sich alle Nägel ab. Auch einige Todesfälle sind beschrieben worden.

So hatte eine 72-jährige Patientin von RABINOVITCH und SNITKAFF (154) nach einer Apendektomie Penicillin parenteral erhalten. 4 Tage nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus traten exfoliative Hauterscheinungen auf und führten innerhalb von 13 Tagen zum Exitus. Der allergische Faktor fand seine Bestätigung durch die Penicillin-Überempfindlichkeit zweier ihrer Kinder.

Einen zweiten tödlichen Fall hat LANGDON (111) berichtet. Ein 52 Jahre alter Mann erhielt Penicillin wegen eines Nackengeschwürs. 4 Tage später trat eine exfoliative Dermatitis auf, dann folgten Zeichen eines völligen Versagens der Nierenfunktion. Der Tod trat am 15. Tage des Hospitalaufenthaltes ein.

Ein Patient von DERZAVIS und BEINSTEIN (41) litt an einer Dermatitis exfoliativa, die haemorrhagisch und gangränös wurde. Dieser Patient genas jedoch glücklicherweise wieder.

Andere Autoren beschreiben Krankheitserscheinungen, bei denen diffuse, großblasige Prozesse im Sinne einer Dermatitis bullosa nach Verabreichung von Penicillin-Präparaten auftraten, die von schweren Allgemeinsymptomen begleitet waren (99).

Bei einem Patienten von BERNE (18) z. B., der zur Behandlung einer Pneumonie Penicillin in Bienenwachs erhalten hatte, trat die bullöse Hautreaktion zwei Tage nach der Injektion auf, breitete sich rasch mit großen Blasen über den ganzen Körper aus und führte innerhalb von fünf Tagen unter Schockerscheinungen zum Tode.

Eine andere Art des Penicillin-Ausschlages ist das vesikulöse Exanthem, das an den fungösen Typ erinnert und besonders bei Personen beobachtet wurde,

die früher einmal an fungösen Infektionen erkrankt waren. Diese Ausschläge können die Form einer Dishydrosis annehmen (183).

Auch Nebenwirkungen wie Erythema nodosum und Erythema multiforme werden immer häufiger, seit sie erstmalig von CORMIA (33) beschrieben wurden.

TEMPLETON, LUNSFORD und ALLINGTON (192) beobachteten neben erythema-nodosum- und erythema-multiforme-ähnlichen Effloreszenzen Sofortreaktionen, die als makulöse, scarlatiniforme Erytheme erschienen und in den ersten Tagen der Penicillin-Behandlung auftraten.

ZINZIUS (222) hat schließlich über eine Kombination der verschiedensten Hauterscheinungen berichtet, die bei der Penicillin-Behandlung einer Luetikerin auftraten. Neben Komplikationen, die als Serumkrankheit aufzufassen sind, wie cardiale, rheumatoide und pulmonale Störungen, sah er Hauterscheinungen unter dem Bilde eines anfänglich lichenoiden, dann morbilliformen und schließlich scarlatiniformen Exanthems, eines wohl als haemorrhagische Urtikaria zu deutenden Erythems und endlich eines starken Erythema nodosum.

Eine besonders bedeutungsvolle Form des Penicillin-Ausschlages ist das häufig bei der Lokalbehandlung entstehende Ekzem, die Kontaktdermatitis (99, 183). Vorwiegend tritt sie bei hautkranken Patienten auf, die lokal mit Penicillin in Form von Pudern, Salben und Kompressen behandelt wurden.

Besonders oft wird sie auch bei Personen beobachtet, die beruflich viel mit Penicillin in Berührung kommen, wie bei Ärzten, Pflegepersonal, Chemikern und Arbeitern in Penicillin-Betrieben.

Die bei der penicillin-bedingten Kontaktdermatitis auftretenden Komplikationen sind vorwiegend Lidödeme, diffuse Erytheme des Gesichtes und der Hände, Quaddelbildung am ganzen Körper und starker allgemeiner Juckreiz (166).

MCINNIS (126) registrierte bei 91% aller beobachteten Reaktionen starken Juckreiz im Gesicht, am Nacken, am Stamm und an den Händen, bei 73% mehr oder weniger generalisierte Erytheme und bei 64% Blasen und Papeln. Außerdem reagierten solche Personen oft mit Reizungen der Nasenschleimhaut und der Schleimhaut an der Penisspitze, mit Schwellungen der Augen-

lider und mit Conjunktivitiden. Es können also Hautreaktionen auch an Stellen auftreten, die mit dem Penicillin nicht direkt in Berührung kamen. Die Erscheinungen traten zwischen 24 Stunden und 7 Monaten nach dem ersten Kontakt mit dem Penicillin auf.

In zwei weiteren Fällen beobachtete der Autor, daß die Patienten beim bloßen Betreten eines Raumes, in dem mit Penicillin gearbeitet wurde, mit Urtikaria, Lichtscheu, Juckreiz und Nasenschleimhautentzündungen reagierten, was wahrscheinlich auf Inhalation versprühten Materials zurückzuführen war (126).

PYLE und RATTNER (153) haben als erste über das Auftreten einer Kontaktdermatitis bei einem Arzt nach langfristigem Arbeiten mit Penicillin berichtet. Bei diesem waren die Erscheinungen besonders im Gesicht und am Genitale lokalisiert. Außerdem traten an den Augen eine Blepharitis und Conjunktivitis auf. Auch drei weitere Personen, die längere Zeit mit Penicillin in Berührung gekommen waren, wiesen juckende Hauterscheinungen im Gesicht und am Penis auf.

MIESNER (130) und HEINTZ (80) machten ähnliche Beobachtungen bei zwei Krankenschwestern, die nach jeder Arbeit mit Penicillin an therapeutisch nur schwer beeinflussbaren Ekzemen, zum Teil mit Quaddelbildung und unerträglichem Juckreiz, erkrankten. Durch Expositions- und Allergenkarenzversuche wurde als Ursache Penicillin-Allergie diagnostiziert.

ZINZIUS (223) machte die Beobachtung, daß bei Kontaktekzemen auch Allgemeinerscheinungen auftreten können. So trat bei einer Krankenschwester nach jedem Penicillin-Kontakt ein stark juckendes Ekzem an den Armen und am Hals auf, verbunden mit deutlichen Temperatursteigerungen und einem deutlichen Mattigkeitsgefühl. Das Vorhandensein einer Penicillin-Allergie konnte durch Lappchentest, infolgedessen es zu einer abendlichen Temperatursteigerung auf 38° kam, bewiesen werden.

HASSELMANN (77) hat ähnliche Beobachtungen an zwei Ärzten gemacht.

Der Sensibilisierungsgrad kann so hoch sein, daß -wie bei Chinin und anderen Arzneimittelantigenen- die Auslösung allergischer Reaktionen durch Zwischenträger, also derivativ erfolgen kann (72).

So konnte FUCHS (60) bei einer penicillin-allergischen Schwester mit dem Schweiß penicillin-behandelter Personen eine sehr starke Ophthamoreaktion erzielen.

Zur Verhütung solcher Berufsallergien werden Schutzkleidung, Gummihandschuhe, Schutzbrillen und Gesichtsmasken empfohlen. In leichten Fällen soll auch ein Einreiben der Haut mit Vaseline genügen. Beim Ausspritzen der Luftblasen soll die Injektionskanüle in die Ampulle zurückgesteckt werden, um ein Versprühen feiner Partikel über die Hände zu vermeiden (11, 74).

Den Kontaktdermatitiden entsprechende allergische Reaktionen treten aber nicht nur auf der Haut, sondern auch auf den Schleimhäuten infolge lokaler Penicillin-Einwirkungen auf, so bei Verwendung von Penicillin-Augentropfen und -Salben, -Nasensprays und bei Einbringung von Penicillin in die Nebenhöhlen zur Sinusitisbehandlung (13, 74, 75). Auch im Munde zeigen sich infolge von peroraler Penicillin-Therapie mit Lutschtabletten, Halsduschen und Aerosolinhalationen immer mehr allergische Komplikationen in Form von Cheilitis, Glossitis, Stomatitis und Pharyngitis (183).

Die Erscheinung der *Lingua nigra spuria* jedoch ist wahrscheinlich nicht auf allergische Vorgänge zurückzuführen, sondern als Folge einer Veränderung der Mundflora anzusehen, wobei ein Nikotinsäureamid-Mangel infolge einer Störung der Darmflora mitwirkt (45, 104, 183).

Als eine besondere allergische Reaktionsform ist das ARTUS'sche Phänomen aufzufassen. Hier zeigen sich nach wiederholten intramuskulären Einspritzungen im Injektionsbereich plötzlich zunehmende Rötung, Schwellung und Verhärtung, die sich in seltenen Fällen bis zu einer Nekrose steigern können. Solche Erscheinungen müssen auf eine lokale, während der Behandlung entstandene Gewebsallergie zurückgeführt werden. Nach Absetzen des Medikamentes klingen sie schnell wieder ab (122).

BOELTER und HATOFF (25) haben das Auftreten eines SCHWARZMANN'schen Phänomens beschrieben. Bei einem zehnjährigen Kinde, das zur Behandlung einer Pneumonie täglich Penicillin erhielt, trat am neunten Tage der Behandlung starker Juckreiz mit Quaddelbildung in der Gegend der ersten Injektion auf. Nach Absetzen des Penicillins gingen die Beschwerden rasch wieder zurück.

Die Frage, ob dem Penicillin auch eine mögliche ätiologische Rolle beim *Lupus erythematosus disseminatus* zukomme, wurde von mehreren Autoren aufgeworfen. So glaubte GOLD (64) 8 beobachtete Fälle dem Penicillin zur Last legen zu müssen, konnte jedoch keinen eindeutigen Be-

weis dafür erbringen (99).

WALSH und ZINNEMANN (203) untersuchten 6 Patienten mit Penicillin-Reaktionen von diesem Gesichtspunkt aus. Drei der Patienten hatten leichte Beschwerden, während die anderen drei an schweren Komplikationen litten, und zwar der erste an generalisierter Urtikaria, Purpura und Gelenkschmerzen, der zweite an Dermatitis exfoliativa und der dritte an serumkrankheit-ähnlichen Symptomen. Bei allen diesen drei Patienten wurden im Knochenmark L.-E.-Zellen und im Serum ein L.-E.-Faktor gefunden. Die Autoren vermuten, daß das L.-E.-Phänomen sowohl zur Allergie wie auch zum Lupus erythematodes disseminatus in Beziehung stehen kann.

Nach KERN und WIMBERLAY (99) besteht auch folgende Möglichkeit: In manchen Fällen kann die Allergie und vielleicht auch die Penicillin-Allergie ein Faktor in der Ätiologie des Lupus erythematodes disseminatus sein. Da diese Erkrankung jedoch vorwiegend bei Frauen auftritt, die Allergie aber bei beiden Geschlechtern gleich häufig vorkommt, kann dies nur in einer Minderheit von Fällen zutreffen.

3.) Klinische Erscheinungsformen kutanvaskulärer Reaktionen

Eine häufige, zu den Spätreaktionen zu rechnende Komplikation ist die Urtikaria, die oft erst 7 - 14 Tage nach der Behandlung auftritt. LYONS (120) sah sie bei 16% seiner mit Penicillin-Injektionen behandelten Patienten. Sie kann einige Stunden oder auch Tage anhalten, aber auch sehr lange, über 3 - 15 Monate hin bestehen bleiben. KERN und WIMBERLAY (99) nehmen an, daß in solchen Fällen andere Allergene, deren antigene Potenz bisher nicht ausreichte, um Symptome zu verursachen, die Penicillin-Reaktionen begünstigen. Andererseits kann solches Bestehenbleiben einer Urtikaria auch durch die lange Ausscheidungsdauer, besonders nach Depotpräparaten bedingt sein. EPSTEIN (48) betont, daß solche chronischen Krankheitszustände einen ernsthaften Einfluß auf die Moral des Patienten ausüben und zu Depressionen und Selbstmordgedanken führen können. Häufig geht die Penicillin-Urtikaria auch mit Quincke-Ödem und Schleimhautbefall an Lippen, Mund und Augen einher.

HASSELMANN (77) beschreibt rein urtikarielle Hautreaktionen, die lokalisiert an der Glans, dem Praeputium, den Labia majora und minora oder im Nasen-Rachen-Raum in der Form eines Glottisödems auftraten.

Nach ERHARDT und GRÜTER (45) können sich derartige Reaktionen aber auch zu einer Riesenurtikaria mit Kreislaufstörungen und Gefäßkomplikationen und nach MORGINSON und PRICE (134), sowie NAIRY und WHITE (137) bis zu komatösen Zuständen, ja epileptiformen Anfällen auswachsen.

FÖLSCH (58) hat über gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen, Magen- und Darmkrämpfe als Begleiterscheinungen einer Penicillin-Urtikaria berichtet. Darüber hinaus stellte LANGER (112) asthmoide Zustände und Arthralgien fest.

Die urtikariellen Spätreaktionen sind sehr oft von Fieber, Übelkeit, Juckreiz, Schleimhautentzündungen, angioneurotischen Ödemen, Gelenk- und Gliederschwellungen und -schmerzen und Eosinophilien begleitet und ergeben so das Bild der Serumkrankheit.

Diese tritt nach KEEFER (97) bei 3% aller Patienten auf, die Penicillin oral oder parenteral erhalten haben. Die Gelenk- und Gliederschwellungen können dabei ansehnliche Ausmaße annehmen, und die Schmerzen können sehr intensiv werden. In schweren Fällen werden die Zustände durch ernste Asthmaanfälle, Larynx- und Lungenödeme oder anaphylaktischen Schock kompliziert, wodurch das Leben des Patienten ernstlich gefährdet sein kann.

WILKINSON und ZINNEMANN (213) haben Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Pruritus, paroxysmale Tachykardie und Vertigo bei einer Frau beobachtet, die Penicillin wegen drei Wochen nach der Niederkunft auftretenden Fiebers erhalten hatte.

SUCHECKI (190) hat über 39 Fälle aus dem Schrifttum und 9 eigene Erfahrungen berichtet, bei denen Gelenkschwellungen, Urtikaria, flüchtige Ödeme und Bronchospasmus sowie schockähnliche Zustände auftraten.

MALM und SONCK (121) sahen eine schwere Penicillin-Allergie mit allgemeiner Erythrodermie und Fieber bis zu 41°C ., trockener Pleuritis, Konjunktivitis, Stomatitis, Otitis, Übelkeitsanfällen, wiederholtem Erbrechen, Diarrhoe sowie enzephalitischen Symptomen mit Trübung des Sensoriums und Kataonie gesehen.

Die Symptome treten gewöhnlich etwa eine Woche nach Verabreichung des Präparates auf, sie können jedoch auch schon nach 2 - 3 Tagen oder erst nach 10 Tagen erscheinen. In diesen Spätfällen kann die Ursache der Reaktion nur allzu leicht verkannt werden. Hier muß bedacht werden, daß bei der Serumkrankheit infolge von Fremdserum die ersten Erscheinungen auch erst

nach einer Woche auftreten. So lange dauert es, bis die Körperzellen sensibilisiert sind. Mit Sensibilisierung weiterer Zellen werden die Reaktionen laufend stärker, nehmen aber dann im Verlaufe weiterer Tage wieder ab.

Ein ähnlicher Mechanismus liegt auch dem "Serumkrankheit"-Typ der Penicillin-Allergie zugrunde, welcher sich daher auch bevorzugt nach Depotpräparaten einstellt. Genau wie die Serumkrankheit zeitweilig beschleunigt auftreten kann, was vom Zeitpunkt der Applikation abhängt, so kann dies auch nach Penicillin der Fall sein, wobei sich für gewöhnlich die Schwere des Krankheitsbildes verstärkt. Die Dauer der Symptome beträgt durchschnittlich 10 Tage, sie können aber auch 8 Wochen und länger anhalten (99).

Eine nicht seltene Manifestation der Arzneimittelallergie ist die Agranulozytose, die ebenfalls durch Penicillin hervorgerufen werden kann.

So haben SPAIN und CLARK (185) über einen Patienten berichtet, der Penicillin vor und nach Anlegung einer Caecum-Fistel erhielt. Am zweiten Tage nach der Operation sank die Leukozytenzahl von 13 000 auf 2 800 und auf 100 am dritten Tage, wobei keine Neutrophilen gefunden wurden. Außerdem litt der Patient an einem erythematös-makulösen Hautausschlag. Als das Penicillin abgesetzt wurde, stieg die Leukozytenzahl zwar wieder auf 10 000, doch war der Patient nicht mehr zu retten (99).

Eine Purpura, als Ausdruck einer Penicillin-Überempfindlichkeit, kann alleine auftreten oder in Begleitung einer schweren exfoliativen Hautreaktion oder zusammen mit serumkrankheit-ähnlichen Symptomen. Dabei kann eine makroskopisch oder auch mikroskopisch feststellbare Hämaturie vorhanden sein (183, 222).

Bei 3 Patienten von CRIEP und COHEN (35) waren die Thrombozytenzahlen normal. Es muß jedoch auch damit gerechnet werden, daß eine Thrombozytopenie vorgefunden wird, wie bei anderer allergischer Purpura.

HARKAVY (73) hat über zwei Todesfälle von Patienten berichtet, die Purpura und ausgedehnte viszerale Prozesse als Zeichen einer Penicillin-Reaktion aufwiesen.

ADELKAMP (2) konnte eine eigentümliche Reaktion bei einem 50-jährigen Patienten mit allergischer Familienanamnese beobachten: 2 Tage nach der ersten Injektion von 400 000 I.E. Penicillin trat als erstes Symptom einer hyperergischen Gefäßreaktion eine mäßige Hämaturie auf, die nach weiteren Injektionen massiger wurde, und zu der schließlich noch Blutungen der Mund-

schleimhaut, des Magen-Darmkanals und der Lungen hinzukamen. Die Diagnose wurde durch Antikörpernachweis mittels direkter Kutanprobe nach Prausnitz-Küstner gesichert.

Auch eine Folge der Weiterstellung der Kapillaren durch Penicillin-Einwirkung sind die häufig nach Penicillin-Medikation beobachteten Menstruationsstörungen (166). Man glaubt daher im besonderen, daß Penicillin die Tendenz habe, zu frühe Blutungen zu verursachen, ihre Dauer zu verlängern und Menorrhagien hervorzurufen. Daher liegen auch in den ersten Monaten der Gravidität gewisse Gefahren für Abort vor (183).

KLEINE-NATROP (102) hat bei etwa 1/3 aller mit Penicillin behandelten Frauen verfrühte, verlängerte und verstärkte Menstruationsblutungen beobachtet. Diese traten stets dann auf, wenn Penicillin ungefähr um die Zeit des normalen Menstruatermines injiziert wurde. Der experimentelle Nachweis konnte an infantilen Meerschweinchen erbracht werden.

Früher nahm man an, daß die erhöhte Kapillarpermeabilität (Ödeme) und leichte Muskelspasmen die grundlegenden Merkmale der menschlichen Allergie seien. Diese sind jedoch völlig reversibel und lassen keine Spuren struktureller Veränderungen zurück. Heute weiß man, daß es auch schwerere, langandauernde allergische Reaktionen gibt, die zu irreversiblen organischen Schäden führen (99). RICH (160) konnte bei Kaninchen durch Fremdserum-injektionen nekrotische Arterien- und Nierenprozesse erzeugen, die mit denen der menschlichen periarteriitis nodosa identisch waren. Ähnliche Veränderungen fand er nach Sulfonamid-Therapie bei Patienten, die vorher bei einer Biopsie normale Gefäße aufwiesen. Nach der Einführung der Sulfonamide in Jahre 1935 vermehrten sich die Fälle von Periarteriitis nodosa um das zwölfwache und haben sich nicht vermindert, seit die Sulfonamide durch das Penicillin verdrängt wurden. Bemerkenswert ist, daß ein beträchtlicher Prozentsatz von Patienten mit Periarteriitis nodosa Asthmatiker sind.

RACKEMANN und GREENE (155) empfehlen, an diese Krankheit zu denken, wenn sich bei Asthmatikern mit einer Eosinophilie über 25% Schmerzen in den Extremitäten einstellen.

HARKAVY (73) hat über Fälle berichtet, bei denen schwere, langdauernde Penicillin-Reaktionen zu nekrotischen Arterienbeschädigungen mit tödlichem Ausgang führten. Auch KERN (99) sah zwei ähnliche Fälle. Sie begannen als Reaktion vom Typ der Serumkrankheit, zogen sich über viele Wochen hin und endeten als Periarteriitis nodosa.

Da diese Krankheit jedoch meist erst nach langer Zeit, ja oft erst nach Jahren klinisch manifest wird, ist es sehr schwer, den kausalen Zusammenhang mit einer früheren Penicillin-Medikation nachzuweisen.

Sehr ausgeprägte und bedrohliche Komplikationen stellen die cerebralen Arzneimittellergosen dar. Die von einer Penicillin-Überempfindlichkeit hervorgerufenen Erscheinungen erinnern an das Bild einer Salvarsan-Encephalitis, unterscheiden sich jedoch von dieser durch ihre günstigere Prognose (96, 222).

Im Schrifttum wird die Meinung vertreten (BOCKER (24), HOEN (83) und HUBER (89)), daß die intracisternale Penicillin-Applikation bei schweren eitrigen Prozessen ein geringeres Risiko darstelle, als bei den schon auf der Besserung befindlichen zell- und eiweißarmen Meningitiden. Bei den letzteren sollen die Antibiotica nicht mehr genügend gebunden werden, und daher die Gefahr cerebraler allergischer Reaktionen weit größer sein. Auch sollen als Einzeldosis nicht mehr als 10 000 E. verabreicht werden (96).

So hat HOEN (83) über einen sieben Monate alten Säugling berichtet, dessen Meningokokken-Meningitis anfänglich eine ausgezeichnete Besserung zeigte, bis es am vierzehnten Behandlungstage im Anschluß an die fünfte intralumbale Penicillin-Gabe - es wurden jeweils 20 000 E. verabreicht - zum Auftreten zentraler Atemstörungen und schwerer tonischer und klonischer Krämpfe und unter Kreislaufkollaps ad exitum kam. Der pathologische Befund ergab Hyperämie und Ödeme in den Meningen und der Hirnsubstanz.

Eine ähnlich verlaufene Reaktion erlebte BOCKER (24) bei einer neunjährigen Patientin, die zur Behandlung einer Pneumokokken-Meningitis mehrere intralumbale Penicillin-Injektionen zu je 50 000 E. erhielt. Bei der dritten Injektion am dritten Behandlungstage ergab sich eine radikulitische Reizung im Cauda-Bereich. Diese wiederholte sich nach der vierten Injektion am fünfzehnten Behandlungstage, war aber nun von einem schweren anaphylaktischen Krankheitsbilde mit Atem- und Kreislaustörungen und Krämpfen begleitet und klang erst nach Sovortol- und Dextrosegaben und entlastender Lumbalpunktion am folgenden Tage ab.

Auch WEVERSICK (207) weist darauf hin, daß Penicillin intralumbal nur bei eitrigen Meningitiden infolge der hierbei rasch einsetzenden Bindung und Resorption gut verträglich ist und gegeben werden kann, während bei intakter Blut-Liquor-Schranke das Neuroparenchym gegen Penicillin sehr empfindlich ist und schwer geschädigt werden kann.

KEYSERLINGK (96) vertritt die Meinung, daß nicht nur die intracisternale bzw. intrathekale, sondern auch eine lokale Anwendung des Penicillins im meningennahen Gebiet zur Auslösung allergischer Reaktionen ein Wesentliches beitragen kann.

Zum Schluß seien noch die Tierversuche von TONUTTI und MAZNER (195) erwähnt, die besonders zur Klärung der Vorgänge bei diesen cerebralen Penicillin-Komplikationen beigetragen haben: Meerschweinchen und Ratten starben bei intracerebraler Penicillin-Applikation unter Krampferscheinungen. Die Nebennieren zeigten dabei eine progressive Transformation, jedoch nicht bei Tieren, denen die Hypophyse extirpiert worden war. Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß das Penicillin einen heftigen Erregungszustand im neurovegetativen Steuerungsapparat des Organismus hervorruft. Dabei spielt die Passierbarkeit der Blut-Liquor-Schranke eine entscheidende Rolle.

Die alarmierendste Komplikation bei Anwendung der Antibiotica stellt das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen dar, wobei der anaphylaktische Schock mit einer Letalität von 20 - 30% die gefährlichste allergische Sofortreaktion mit unmittelbarer Gefahr für das Leben des Patienten ist (170).

Es sind seit 1946 83 schwere und 46 tödliche anaphylaktische Reaktionen nach Verabreichung von Penicillin-Präparaten mitgeteilt worden. Doch werden die veröffentlichten Fälle nur einen kleinen Teil der tatsächlich eingetretenen Anaphylaxien darstellen.

Infolge des hohen Sensibilisierungsgrades bei Schockerscheinungen sind Applikationsort und Dosis von untergeordneter Bedeutung. Es sind schwerste Schockzufälle sowohl nach intramuskulärer und intralumbaler Injektion, wie auch nach Instillation in die Nebenhöhlen, nach Applikation von Penicillin-Augensalbe und nach Anwendung von Penicillin-Nasensprays, nach Einnahme von Penicillin-Tabletten sowie nach Anstellung intrakutaner Diagnostik aufgetreten. Ebenso kann der Schock durch jedes Penicillin-Präparat induziert werden (72).

Je eher die Reaktion auftritt, um so schwerer ist sie. Tödliche Schockzustände beginnen selten später als 15 Minuten, meist ein bis zwei Minuten nach Verabreichung des Präparates und führen innerhalb von 10 bis 15 Minuten oder auch innerhalb von Stunden zum Tode (74, 99).

Personen des anaphylaktischen Reaktionstyps haben wahrscheinlich eine allge-

meine Überempfindlichkeit als Ergebnis wiederholter Penicillin-Verabreichungen entwickelt, wobei zirkulierende Antikörper erzeugt wurden, durch welche wiederum die Fähigkeit zur unmittelbaren Bildung pustulöser Hautreaktionen auf Skarifikations- und Intrakutantests gegeben ist (51, 99).

In den meisten Fällen anaphylaktischer Reaktionen hatten die Patienten früher Penicillin in irgendeiner Form und auf irgendeine Art erhalten, es sind aber auch Anaphylaxien nach Erstapplikationen beschrieben worden (51). Fast immer besteht ein Intervall von mehreren Wochen oder auch länger zwischen der reaktionslos vertragenen und der auslösenden Gabe. Manchmal gehen leichtere Reaktionen der tödlichen voraus, in der Mehrzahl der veröffentlichten Anaphylaxien war dies jedoch nicht der Fall. FEINBERG, FEINBERG und MORGAN (51) nehmen daher an, "daß in manchen Fällen die Sensibilisierung von der Serumkrankheit über die beschleunigte Serumkrankheit endlich zur unmittelbaren Reaktion führen kann." Dies stimmt auch mit den Ergebnissen überein, die vor Jahren bei den Untersuchungen über die induzierte Sensibilisierung mit Pferdeserum erhalten wurden.

Die unmittelbaren anaphylaktischen Reaktionen auf Penicillin ergeben ein charakteristisches Bild:

In leichteren Fällen sind Urtikaria und Asthma die Hauptsymptome. Die schwere Reaktion setzt meist sehr schnell, wenige Sekunden oder Minuten nach Verabreichung des Präparates ein. Das wesentlichste Symptom ist der Schock mit ausgeprägtem Absinken des Blutdruckes. Damit verbunden sind in der Regel Cyanose mit erschwelter Atmung. Bei den meisten Patienten tritt Bewußtlosigkeit ein, und viele haben Krämpfe. Der Tod erfolgt innerhalb von Minuten bis zu zwei Stunden und scheint durch Schock oder Asphyxie verursacht zu werden (51).

Bei der autopsie findet man häufig negative pathologische Befunde, die andere Ursachen für den plötzlichen Tod ausschließen und so für eine Anaphylaxie sprechen. Die häufigsten Veränderungen sind:

Emphysem, Ödeme in den Lungen und Bronchien, Stauungen und kleine Haemorrhagien in den Lungen und Hyperämien in Milz und Nieren. Auch sollte man auf Embolien und Anzeichen einer eventuellen intravaskulären Injektion achten. FEINBERG, FEINBERG und MORGAN (51) empfehlen, Blut aus den Herzkammern mittels passiver Übertragung auf Antikörper zu untersuchen.

Abschließend sei noch ein von BLANTON und BLANTON (22) veröffentlichter Fall einer ungewöhnlichen Penicillin-Überempfindlichkeit erwähnt:

Ein Patient hatte im Jahre 1945 wegen einer Knocheninfektion hohe Dosen Penicillin bekommen. In der Folge erhielt er immer wieder Penicillin in Form von Injektionen und Aerosolen wegen Nebenhöhlenerkrankungen. 1951 trat zum ersten Male nach einer Spritze Brechreiz auf, 1952 nach einer Tablette ein anaphylaktischer Schock. Seitdem löst jeder Kontakt mit Penicillin, auch ein Aerosol im Nebenzimmer, von dem der Patient nichts weiss, schwerste allergische Reaktionen aus. Eine Desensibilisierung erscheint unmöglich. Der Patient wurde ermahnt, stets Adrenalin, eine sterile Spritze und außerdem einen Ausweis über seine Überempfindlichkeit am Hals oder am Handgelenk bei sich zu tragen.

C) HÄUFIGKEIT UND URSACHEN DER ÜBEREMPFLINDLICHKEITS- ERSCHEINUNGEN

Die allergischen Krankheiten sind während der letzten Jahre in einer allgemeinen Zunahme begriffen. Besonders die Arzneimittell allergien haben in den vergangenen 30 - 40 Jahren enorm zugenommen (72).

Die Ursachen liegen zum Teil noch im Dunkel, doch kann auf jeden Fall der stark erhöhte Konsum und die wesentlich gesteigerte Produktion an Medikamenten während der letzten Jahrzehnte verantwortlich gemacht werden. Nach ABRAMOWITZ (1) wurden im Jahre 1938 schon 350 000 verschiedene Substanzen zu Heilmittelzwecken verbraucht.

1.) Antigene Potenz und sensibilisatorischer Index

Auftritt und Häufigkeit einer Arzneimittell allergie werden bedingt durch die antigene Potenz des zugeführten Medikamentes. Diese stellt jedoch nicht den einzigen Faktor dar, der die Frequenz allergischer Reaktionen bestimmt, vielmehr sind vor allem auch folgende Momente maßgeblich am Zustandekommen eventueller Überempfindlichkeitserscheinungen und damit an der Höhe des sensibilisatorischen Index eines Penicillin-Präparates beteiligt:

- a) Natur und Ausmaß der Grunderkrankung oder einer latenten Nebenerkrankung,
- b) die Art, nach welcher das Medikament appliziert wird und
- c) die Form oder Zubereitungsweise des betreffenden Präparates (72, 74, 75).

Hierin muß auch die Ursache dafür gesehen werden, daß die von den verschiedenen Autoren veröffentlichten Allergiequoten oft so erheblich differieren.

So errechnete SUCHECKI (190) ein Häufigkeit von 0,56 bis 5,7%, während GORDON (67) nur bei jedem 1 500. bis 2 000. Patienten allergische Erscheinungen sah. MENDELL (127) stellte 0,12% Allergiefälle bei 5 000 Patienten fest, PECK und SIEGAL (147) dagegen 5,4% bei Patienten, die erstmalig mit Penicillin behandelt worden waren und 34,2% bei solchen, die schon früher mit dem Antibioticum in Berührung gekommen waren.

KITCHEN, REIN, THOMAS und SPOOR (101) haben folgende Statistik über die Häufigkeit der allergischen Reaktionen bei Hospitalpatienten bei der Therapie der Syphilis am New York University-Bellevue Medical Center für die Zeit von 1947 - 1950 veröffentlicht:

Tab. II: Häufigkeit allergischer Reaktionen bei Hospitalpatienten bei der Therapie der Syphilis am New York University-Bellevue Medical Center für die Zeit von 1947 - 1950:

Jahr	Patienten	Allerg. Reakt.i.%
1947	903	4,65
1948	588	3,74
1949	397	3,42
1950	236	3,38

Dabei war einfache Urtikaria die häufigste Manifestation, es folgten die epidermophytid-ähnlichen Reaktionen und solche vom Typ der Serumkrankheit mit je 1/3 der Fälle. Bei der Mehrzahl der übrigen Reaktionen handelte es sich um Reizungen an den Injektionsstellen, während bei 2 Patienten Erythema nodosum auftrat. Kontaktdermatitiden traten nicht auf, da das Penicillin nur tief intramuskulär injiziert wurde.

Sehr selten sind Penicillin-Allergien bei Kindern. KUNDRATITZ (106) konnte bei einer großen Anzahl penicillin-behandelter Kinder nur etwa 1% hyperergische Reaktionen feststellen.

HANSEN (72) berichtet, daß bei 18 000 Patienten einer Kinderklinik und 87 000 ambulant mit Penicillin behandelten Kindern nur 3 sichere, 5 wahrscheinliche aber keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet wurden.

2.) Einfluß bestimmter Grund- oder Nebenerkrankungen

a) Hautkrankheiten

Zahlreiche Autoren haben eine erhöhte Bereitschaft zu allergischen Reaktionen bei allgemein hautkranken Patienten festgestellt.

So beobachteten KOLODNY und DENHOFF (105) bei einem Krankengut von 124 Patienten, meist jungen Männern, bei den dermatologischen Fällen 25%, bei den nicht dermatologischen Kranken jedoch nur 6% Überempfindlichkeitsreaktionen. In allen Fällen war das Penicillin intramuskulär gegeben worden. Bei den Hautkranken traten die Erscheinungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn auf und äußerten sich in einer ausgesprochenen Exacerbation der vorbestehenden Hautkrankheit mit Pruritus, Hyperämie und Exsudation. Spätreaktionen, die am 7. bis 15. Behandlungstage einsetzten, traten bei etwa 7% der Patienten auf, und zwar bei beiden Gruppen gleich häufig und äußerten sich hauptsächlich in Urtikaria, Ödem, Lymphadenitis, Arthralgien, Myalgien und ähnlichen als serumkrankheit-ähnliches Syndrom aufzufassenden Erscheinungen. Ähnliche Erfahrungen machten auch SUCHECKI (190) und MORGINSON (133). Vor allem letzterer hebt die größere Allergiebereitschaft Hautkranker hervor.

Nach FÖLSCH u. a. (58) erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit allergischer Komplikationen um so mehr, je ausgedehnter die Grunderkrankung ist. Dabei vergrößert sich die Gefahr der Sensibilisierung noch durch die gerade bei Hautkrankheiten oft geübte lokale Medikation.

b) Allergische Diathese

Als besonders gefährdet gelten Personen mit allergischer Konstitution. So erlebt man bei Patienten mit Asthma bronchiale, Heuschnupfen, allergischen Ekzemen etc. nach einer Penicillin-Behandlung bedeutend häufiger Kompl-

kationen als bei Personen ohne allergische Veranlagung.

Im besonderen gilt dies für Ekzematiker, von denen nach den Beobachtungen von HOLLER, KOLLERT, KUMER und KÖPF (85) 55% allergisch reagierten. Es genügte eine lokale Anwendung von Penicillin-Salbe, um eine heftige Exacerbation und in nicht wenigen Fällen eine Generalisierung der Hauterscheinungen auszulösen.

Ebenso ist bei Asthmatikern größte Vorsicht geboten. So kann es bei Bronchialasthma, speziell durch Inhalation von Penicillin-Präparaten, zu allergischer Schwellung der Bronchialschleimhaut und gesteigertem Bronchospasmus und damit zu gefährlichen Anfällen kommen. Unter Umständen können vermittels der Wechselbeziehungen zwischen den im Penicillin enthaltenen Parallergenen und den im Körper des Asthmaticus primär vorhandenen Antikörpern schon bei der ersten Inhalation ernste Komplikationen auftreten.

Wie gefährlich eine Penicillin-Medikation bei solchen Patienten sein kann, ist auch daraus ersichtlich, daß unter den 17 von KERN und WIMBERSAY (99) veröffentlichten Todesfällen durch anaphylaktischen Schock allein 5 Asthmaticus waren. Weiterhin besteht die Wahrscheinlichkeit, daß von den übrigen 12 Toten mehrere während der Kindheit an Ekzemen oder allergischer Rhinitis gelitten hatten.

Die Autoren weisen darauf hin, daß heute in Amerika etwa 15% der Bevölkerung eine solche allergische Veranlagung besitzen, und somit jeder 7. Patient als Kandidat für eine eventuelle Penicillin-Überempfindlichkeit in Frage kommen kann.

c) Pilzinfektionen

Den Personen mit allergischer Diathese stehen jene Patienten gegenüber, bei denen schon gleich nach erstmaliger Penicillin-Zufuhr allergische Nebenerscheinungen auftreten. Hier handelt es sich um eine Idiosynkrasie, die in der überwiegenden Zahl der Fälle ihre Erklärung in vorausgegangenen oder noch bestehenden Pilzinfektionen oder Saprophytien findet. Auch solche Reaktionen sind als echte Penicillin-Allergien aufzufassen (122).

Eine derartige Parallergie oder Gruppensensibilisierung kann hervorgerufen werden durch Dermatomykosen, Trichophytien oder Erythrasma, deren Erreger Pilze sind und mit dem Pilzprodukt Penicillin gemeinsame Allergene besitzen (85).

Man hat festgestellt, daß die normale Sensibilisierungsquote von etwa 3% bei Haut- und Pilzkranken auf 27% ansteigen kann (101). CORMIA (33) ermittelte sogar eine solche von 40% bei Patienten mit Dermatomykosen, gegenüber 5,6% bei Hautgesunden.

PECK, SIEGAL und Mitarbeiter (147) haben gezeigt, daß die durch Penicillin-Allergie erregte "spontane Reaktion" dreimal häufiger bei Patienten auftraten, die gleichzeitig eine positive Trichophytin-Quaddel aufwiesen. Sie fanden außerdem bei 1/5 bis 1/3 aller positiven Trichophytin-Reaktionen auch positive intrakutane Penicillin-Tests und umgekehrt bei etwa 60% aller positiven Penicillin-Reaktionen gleichzeitig eine Trichophytin-Quaddel.

Sehr aufschlußreich sind auch die Testuntersuchungen von LINDEMAYR (116), die mit 0,1 ccm einer Penicillin-Lösung von 2 000 O.E. intrakutan und mit Trichophytin 1:50 bei 200 hautkranken Patienten vorgenommen wurden. Sie zeigten folgende Ergebnisse:

1. Pilzkranken Patienten: 47 Fälle, davon 11 positive Intrakutanproben auf Penicillin, die alle gleichzeitig auch auf Trichophytin reagierten. Insgesamt wurden 33 positive Trichophytin-Reaktionen gefunden.
2. Allergische Patienten: 61 Fälle, ein Fall auf Trichophytin und Penicillin positiv.
3. Nichtallergische Hautkranke: 92 Fälle, dreimal positive Penicillin-Proben.

MARCHIONINI (122) schließlich fand in Ankara weit mehr allergische Penicillin-Reaktionen, als in Hamburg, was er auf die weit stärkere Durchseuchung der Bevölkerung mit Dermatomykosen zurückführt, und SCHUPPLI (173) stellte Schwankungen bei Penicillin-Idiosynkrasien entsprechend der jahreszeitlichen Häufigkeit von Mykosen fest.

Eine Ausweitung erfahren die Möglichkeiten einer Präsensibilisierung durch das ubiquitäre Vorkommen von Pilzen und Sporen. Hier sind vor allem Pilzsporen als universelle Inhalationsantigene zu nennen. So tritt auch die Häufigkeit des Schocktodes bei Pilzasthmatikern besonders hervor. Auch ist an die Aufnahme von Schimmelpilz mit Nahrungsmitteln (Käse) zu denken, und an die zur Lebensmittelkonservierung propagierte Verwendung von Penicillin (72).

Darüber hinaus kann eine Parallergie durch das saprophytäre Vorkommen von Pilzen in Lunge und Darm erzeugt werden. So hat CUENCA (37)

über zwei Patienten berichtet, bei denen 48 Stunden nach Erstapplikation von Penicillin heftige Reaktionen auftraten. Die daraufhin angestellten intrakutanen Penicillin-Tests fielen stark positiv aus. Bei den anschließend vorgenommenen Stuhluntersuchungen mit Sabouraud-Nährböden wurden in beiden Fällen Reinkulturen von *Penicillium* gefunden.

Der Autor hält die Möglichkeit für gegeben, daß das im Darm gefundene *Penicillium* den Körper durch Produktion kleiner Penicillin-Mengen sensibilisiert hat, bzw. daß größere Mengen Penicillin produziert wurden, die aber dann durch die Penicillinase der Kolibakterien und des im Sputum gefundenen *Klebsiella Pneumoniae* auf eine kleine Menge reduziert worden ist.

PFISTER (150), SCHUPPLI (173) und GÖTZ (62) haben durch zahlreiche Untersuchungen klargestellt, daß auch abgelaufenen Hautmykosen eine Bedeutung im Sinne einer latenten Sensibilisierung zukommt. Hierbei reagieren die im Organismus noch vorhandenen Antikörper mit dem zugeführten Penicillin. Die Reaktionen sind geringeren oder schweren Grades, je nachdem, wie tief die Pilzerkrankung in die Haut eingedrungen war (183).

Andrerseits ist aber auch das Penicillin in der Lage, latente Mykosen zu aktivieren. Hierzu hat GÖTZ (62) einen typischen Fall publiziert:

Ein Patient im Alter von 52 Jahren, der an Erythrasma mit deutlich rötlichen fleckförmigen Herden an den Innenseiten der Oberschenkel und in den Achselhöhlen litt, kam wegen starken Juckreizes in den Augen in die Behandlung eines Augenarztes, der die "Augenentzündung" mit Penicillin-Salbe behandelte. Fast schlagartig trat eine starke Entzündung des Gesichtes mit Rötung an den Augenlidern bis herab zum Kinn auf. An den Oberschenkelinnenseiten gegenüber dem Scrotum und in den Achselhöhlen zeigten sich die Herde jetzt rotbräunlich verfärbt, jedoch trocken und schillernd. Durch mikroskopische Untersuchung wurde *Mikrosporum minutissimum* festgestellt. Die Trichophytin-Reaktion am linken Oberarm fiel nach 48 Stunden 1:50 positiv, die Penicillin-Reaktion mit 2 000 E./0,1 ccm intrakutan am rechten Oberarm nach 48 Stunden stark positiv aus.

Dieses Ergebnis überraschte um so mehr, da eine Präsensibilisierung durch diese leichte Mykose, die von einigen Autoren überhaupt nur als Saprophytie angesehen wird, kaum erwartet werden konnte.

Bei daraufhin vorgenommenen Untersuchungen reagierten aber von 12 nur an Erythrasma leidenden Personen 6 positiv auf Trichophytin (1:50) und von

diesen auch 4 positiv bzw. schwach positiv auf den mit 2 000 I. E. angestellten intrakutanen Penicillin-Test.

CORMIA, LEWIS und HOPPER (33) gelang es mit tierexperimentellen Untersuchungen, die Annahme einer Präsensibilisierung durch Pilze zu stützen und durch den DALE-SCHUZ'schen Versuch eine Antigen-Gemeinschaft zwischen Penicillin und Trichophytia nachzuweisen. Sie vermochten auch zu zeigen, daß derartige Reaktionen sogar schockartigen Charakter anzunehmen vermögen. Klinisch wiesen sie bei 40% der Patienten mit akuten Hautpilzerkrankungen einen nach 48 Stunden positiven Penicillin-Test (intrakutan) nach.

Ebenfalls bestätigten ISLER und KARABADJAKIAN (91) durch ihre Tierversuche die Wechselbeziehungen zwischen Hautmyosen und Penicillin. Ihnen gelang es, aus einer Kultur des *Penicillium notatum* einen Stoff zu gewinnen, der dem trockenen Trichophytin von BLOCH entspricht. Mit dieser Substanz war es möglich, Meerschweinchen zu sensibilisieren, die dann auf Penicillin positiv reagierten.

PECK u. a. (146) testeten über 500 Personen mit Penicillin und Trichophytin und hatten den Eindruck, daß die Anzahl der positiven Reaktionen auf den Intrakutantest mit einer verzögerten Reaktion nach 48 Stunden bei beiden Substanzen ausreichte, um eine Kreuzreaktion vermuten zu lassen.

FEINBERG, FEINBERG und MORGAN (51) erhielten jedoch bei Personen, die gegen inhalierte Schimmelpilze einschließlich einiger *Penicillium*-Arten hochempfindlich waren, und daher an Haufieber und Asthma litten, keine positiven Hauttests auf Penicillin. In einem von ihnen berichteten Fall glauben sie, die auftretenden Überempfindlichkeitserscheinungen nicht auf die Allergie der Atmungsorgane, die teilweise auf Schimmelpilzen einschließlich *Penicillium*-Arten beruhte, sondern auf eine Sensibilisierung durch verschiedene Penicillin-Injektionen zurückführen zu müssen. In zwei anderen Fällen riefen die Pilze trotz einer ausgesprochenen Überempfindlichkeit gegen Penicillin keine allergische Hautreaktion hervor.

Die Autoren glauben daraus den Schluß ziehen zu müssen, daß das Antigen im *Penicillium*-Pilz, welches Heufieber und Asthma durch natürliches Einatmen bewirkt, nicht das gleiche ist, wie das im Penicillin, das die unmittelbaren oder verzögerten Reaktionen hervorruft.

Demgegenüber waren KERN und WIMBERLAY (99) sehr beeindruckt von der

größeren Häufigkeit von Penicillin-Überempfindlichkeitserscheinungen in der Anamnese solcher Personen, die bei der Routinetestung eine positive Reaktion auf *Penicillium roqueforti* aufwiesen.

3.) Einfluß der verschiedenen Applikationsarten

Die Applikationsart eines Medikamentes ist sowohl für die Schwere und das Ausmaß einer Reaktion von Bedeutung, wie auch für die Häufigkeit, mit der es als Antigen in Erscheinung tritt (72).

a) Lokale Applikation

Besonders groß ist die Gefahr einer Sensibilisierung bei lokaler Applikation von Penicillin in jeder Form. Dabei entstehen die Schädigungen anfangs am Ort der Einwirkung, mit Vorliebe dort, wo Scheuereffekte, Narbenschäden, Neuritiden oder eventuelle entzündliche Hautfoki den Boden für eine Reaktion vorbereitet haben. Sie können aber auch an anderen Körperstellen zuerst sichtbar werden. Je nach dem Grade der Sensibilisierung können die Erscheinungen rein örtlich, aber auch generalisiert auftreten, sie können sich nur auf das Hautorgan, als auch über den ganzen Organismus erstrecken (106, 199).

Die prozentuale Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung bei lokaler Penicillin-Applikation wird von FARRINGTON (53), MAC INNIS (126) sowie TOBIAS und GREENHOUSE (194) auf 10%, von PRINGLE (152) auf 20%, von HOPKINS und LAWRENZ (183) auf 27% bei Ekzem-Patienten oder von HOFFMANN (183) bis auf 40% - ebenfalls bei Ekzem-Patienten - geschätzt.

Unter den 150 Fällen, die 1950 in der Literatur beschrieben wurden, waren 93 direkte Kontaktsensibilisierungen. Die weitaus meisten waren auf örtliche Verabreichungen zurückzuführen (101).

PRINGLE (152) WRIGHT und RULE (217) haben die Häufigkeit von Stomatitiden und Pharyngitiden nach Anwendung von Pastillen und Tabletten auf etwa 10%, PHILIPS (151) sogar auf 18% geschätzt.

Von 10 420 Patienten reagierten nach ANDERSEN und KEEFER (4) nach lokaler und parenteraler Anwendung 8,2% aller Kranken mit den verschiedensten Unverträglichkeitssymptomen.

Zum Schluß sei noch folgende von MARCHIONINI und GÖTZ (122) ver-

öffentliche Tabelle über die von den verschiedenen Autoren berichtete Häufigkeit epidermaler Penicillin-Reaktionen nach vorwiegend lokaler Zufuhr wiedergegeben:

Tab. III: Häufigkeit von Penicillin-Reaktionen des epidermalen Typs nach vorwiegend lokaler Applikation:

GOTTSCHALK und Mitarbeiter:	4 %	
CORMIA, JAKOBSON und SMITH:	0,5 %	
CANIZARES:	2,3 %	
GOLDMANN, FRIEND und MASON:	4,5 %	
HELLIER, RODRIQUEZ und DOMONKOS:	2 - 13 %	
HALLET:	7 %	
BAREFOOT und ORLANSKY:	2 - 14 %	
WRONG:	10 %	und mehr
NEWMAN:	30 %	und mehr, wenn bei chronisch infizierten ekzematischen Dermatitis verwendet
STERNBERG und LE VAN:	10 - 15 %	
BARKSDALE, FROST und NOLAN:	8 - 10 %	
TOBIAS:	10 %	
HOPKINS und LAWRENCE:	Über 404	bei sekundär infizierten Ekzemen
STORCK:	3,8 %	
PILLSBURY:	15 %	

Wie hoch der Sensibilisierungsgrad nach lokaler Anwendung sein kann, erhellt aus den Mitteilungen von SCHREIBER (170), der 2 Fälle von tödlichem anaphylaktischem Schock beschrieben hat, die sich nach intramuskulären Injektionen ereigneten. Aus den Anamnesen ging hervor, daß der eine Patient 6 Monate zuvor Penicillin-Augensalbe gegen eine Conjunktivitis bekommen hatte, während der zweite seit 1949 wegen wiederholter Halsentzündungen des öfteren Penicillin-Halspastillen genommen hatte. Bei keinem waren frühere Hauterscheinungen oder Asthma aufgetreten.

Ob die lokale Penicillin-Applikation in Form von Salben, Sprays, Augen-

tropfen, Pudern, Pastillen oder Aerosolen geschieht, bei allen ist eine hohe Sensibilisierungsquote zu erwarten. Dies gilt besonders für die Aerosole, bei denen mit einer Sensibilisierungsquote von 20 - 30 % gerechnet werden muß. Nach fast allen lokalen Applikationsarten sind schwere und tödliche Komplikationen beobachtet worden.

Zu Beginn der Penicillin-Ära wurden in BARKSDALE's (9) Abteilung 80 - 90 % aller dermatologischen Fälle mit Penicillin lokal behandelt, heute wird dort kein einziger Patient mehr einer solchen Behandlung unterzogen. Jedenfalls kann man feststellen, daß die meisten Forscher dazu raten, eine lokale Penicillin-Behandlung nur noch in den äußersten Notfällen vorzunehmen, wenn die bewährten alten Methoden nicht mehr ausreichen.

WEISS (209) ist der Ansicht, daß man auch durch Tests eine eidermale Überempfindlichkeit erzeugen kann. Bei Lappchentests an 200 Personen reagierten 4,5 % positiv. Bei einer erneuten, 10 - 14 Tage später bei den negativen Fällen vorgenommenen Testierung reagierten 25 % positiv. Welche Gefahr ein solcher Test bei stark überempfindlichen Personen in sich bergen kann, geht aus einem von VAN STUDDIFORT (198) angeführten Fall hervor:

Bei einem jungen Mann wurde 2 Wochen nach einer Penicillin-Dermatitis ein gewöhnlicher Lappchentest vorgenommen. Das Ergebnis war ein Glottis-ödem von solchem Umfange, daß nur mit Mühe eine Tracheotomie vermieden werden konnte.

b) Parenterale Applikation

An zweiter Stelle, jedoch mit einigem Abstand, steht die Häufigkeit der Sensibilisierungen durch Penicillin-Injektionen (122)

SOCK (183) beziffert die Rate der Penicillin-Sensibilisierungen nach parentaler Zufuhr auf 2 - 16 %, KOLODNY und DENHOFF (105) wie oben bereits erwähnt bei nicht hautkranken Personen auf 6 %, bei Hautkranken auf 25 %. Gleiche Erfahrungen machten auch TEMPLETON und Mitarbeiter (192). SIEGEL (190) sah besonders häufig urtikarielle Symptome. SAWICKI und REIN (165) fanden eine Sensibilisierungsquote von 3 - 5 % bei Verwendung von Penicillin in Öl und Bienenwachs. GORDON (67) gibt Zahlen von 2,8 % bis weniger als 1 %, PECK, SIEGAL u.a. (147) von 5,4 %, BARWASSER (10) von 15 % und MORGINSON (153) von 2 - 3 % an, doch wurden bei letzterem nur Personen ohne allergische Anamnese berücksichtigt. NEWMAN (140)

fand bei 3% Syphilitikern Überempfindlichkeitsreaktionen. KITSCHEN und REIN (101) berichten, daß die Gesamtzahl der Penicillin-Reaktionen nach intramuskulären Injektionen bei Behandlung der Syphilis im Jahre 1947 : 4,65 % betrug, 1948:3,74 % 1949:3,42 % und 1950:3,38 %. LYONS (120) sah in 2 % der Fälle Urtikaria, ebenso PILLSBURY und STEIGER (183). HANSEN (72) gibt eine Allergiequote von 3 - 5 % nach intramuskulärer Injektion von anorganischem Penicillin-Salz an.

Sehr mannigfaltig sind die Reaktionsmöglichkeiten von Seiten des Gesamtorganismus bei innerlicher Penicillin-Applikation (122).

MORGINSON (133) hat die bei der parenteralen Applikationsweise bisher beobachteten verschiedenen allergischen Nebenerscheinungen zusammengestellt. Diese Liste sei hier, noch ergänzt durch TALBOTS und MARCHIONINI's (122) Beobachtungen, wiedergegeben:

Erythem,	Urtikaria,
Dermatitis acuta,	Glottisödem,
Dermatitis exfoliativa,	Pruritus,
Asthma,	Erythema exsudativum,
Angioneurotisches Ödem,	multiforme,
Erythema nodosum,	Schüttelfrost,
Fieber,	Kopfschmerzen,
Übelkeit,	Erbrechen,
Depressionen,	Erregungszustände,
Verwirrheitszustände,	Schwindel,
Krämpfe,	periphere Nervenlähmungen,
Nasenblutungen,	Hautblutungen,
Eosinophilie,	Thrombopenie,
serumkrankheit-ähnliches	Hämaturie,
Syndrom,	Azotämie,
Anurie,	Dysmenorrhoe,
Menorrhagie,	Abortus,
seriöse Apoplexie,	Müdigkeit,
Diarrhoe,	Arthralgien,
Lingua nigra.	

Es muß aber erwähnt werden, daß eine große Anzahl von Überempfindlichkeitsreaktionen bei parenteraler Penicillin-Anwendung auf das Konto von Depotpräparaten und damit häufig auf das von Zusätzen zur Resorptionsverzögerung (Procaïn) zu schreiben ist.

Wie oben bereits ausgeführt wurde, sind die intrathekalen bzw. intralumbalen Penicillin-Applikationen besonders gefährlich (vergl. S. 17 ff.). Untersuchungen von REDFEARN, ELITHORN und Mitarbeitern (157) ergaben jedoch, daß auch tägliche intramuskuläre Gaben von 1 Mill. E. baktericide Liquorspiegel zeitigen konnten.

PETERSEN (149) hatte gute Erfolge bei Behandlungen von Pneumokokken-Meningitiden bei Säuglingen mit kombinierter parenteraler Penicillin-Aureomycin-Medikation unter völligem Verzicht auf intralumbale Penicillin-Gaben.

c) Orale Applikation

Die geringste Sensibilisierungsquote wird bei der oralen Penicillin-Verabreichung festgestellt. So sah SPITZES (186) bei 56 427 mit oraler Therapie behandelten Patienten nur 67-mal (= 0,12%) Pruritus und leichte Urtikaria als einzige allergische Nebenerscheinung.

WHITE (211) berichtet ebenfalls nur von 37 in der Mehrzahl leichten Reaktionen bei tausenden amerikanischen Marineangehörigen. Der Autor berichtet weiter über eine prophylaktische Massenbehandlung in einem überseeischen Bezirk, in dem häufig venerische Krankheiten vorkamen. Die Voruntersuchungen ergaben, daß cca. 75% der jungen Männer wegen irgendwelcher Erkrankungen früher schon einmal Penicillin erhalten hatten.

Es wurde Penicillin (Stock No. 1-606-799, Armed Services Catalog of Medical Material) in einer Dosierung von 500 000 E. in Form von 2 Tabletten an den Haupttoren zweier großer militärischer Anlagen durch Sanitäter ausgegeben und mußte in deren Gegenwart mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Dieses Programm wurde 45 Tage lang fortgesetzt, und zwar erhielten die Soldaten 3 prophylaktische Behandlungen pro Woche. Während dieser Zeit wurden 11,8 Billionen E. Penicillin verteilt. Diese Menge stellte 23 544 Einzelbehandlungen dar. Erfahrene Militärärzte untersuchten alle zur Behandlung kommenden Fälle besonders auf allergische Reaktionen und überwiesen solche direkt an den Autor. Eine sorgfältige Untersuchung während der 45 Behandlungstage und der 4 Monate nach Beendigung derselben ergab nur 21 Fälle allergischer Reaktionen, die auf die Einnahme der Tabletten zurückgeführt werden konnten. Eine große Anzahl der Männer hatte im Laufe der 45 Tage bis zu 18 Einzelbehandlungen mit je 500 000 E. erhalten. An Reaktionen wurden festgestellt:

1. einfache Urtikaria bei 8 Patienten,
2. serumkrankheits-ähnliche Reaktionen mit Urtikaria bei 6 Personen,
3. vesikuläre und erythematöse Hauterscheinungen bei 3 Soldaten und
4. erythematöse und urtikarielle, id-ähnliche Eruptionen, lokalisiert an den Handflächen, bei 4 Patienten.

Alle diese Reaktionen waren geringfügiger Natur gegenüber den Nebenerscheinungen, wie sie nach intramuskulärer Verabreichung auftreten. Nur ein Patient mußte wegen generalisierter Urtikaria vom Dienst befreit werden. Die meisten Reaktionen verschwanden innerhalb von 2 - 3 Tagen, die serumkrankheits-ähnlichen Erscheinungen an den Gelenken gewöhnlich innerhalb einer Woche. Der Beginn der Reaktionen variierte von 1 Stunde nach Einnahme der Tabletten bis zu 10 Tagen. 17 der 21 Patienten gaben an, bereits früher Penicillin intramuskulär erhalten zu haben. Bei 11 Personen ergab die Anamnese frühere allergische Reaktionen, und zwar bei 9 nach intramuskulär verabreichtem Penicillin und bei 2 nach oraler Sulfadiazin-Behandlung. Bei 2 Patienten verstärkte sich eine minimale Reaktion durch die weitere Anwendung der Penicillin-Tabletten, jedoch hatten sie außer länger dauernden Hautreaktionen keine sonstigen Beschwerden. Insgesamt ergab sich eine Allergiequote von 0,08% der Behandlungen und cca. 0,18% aller Personen, die Penicillin-Tabletten genommen hatten.

4.) Bedeutung der verschiedenen Präparatformen

Ein drittes Moment, das die Höhe des sensibilisatorischen Index zu beeinflussen vermag, ist die Zubereitungsweise oder Zusammensetzung des Penicillin-Präparates. Dabei ist es von Bedeutung, ob es sich um ein organisches Zuchtpräparat oder um ein anorganisches, kristallines Salz, um ein "einfaches" Präparat oder ein Depot-Penicillin mit Verzögerungszusätzen handelt.

a) "Einfache" Penicillin-Präparate

In der Frühzeit der Penicillin-Ära waren vielfach Verunreinigungen die Ursache unerwünschter Nebenerscheinungen (122).

So behandelten z. B. BAREFOOT und ORLANSKY (8) mit einem Handelspräparat, das noch solche Beimengungen enthielt und ein generalisiertes Erythem mit Juckreiz und Ödemen hervorrief. Eine intradermale Testung mit diesem Präparat gab ein positives Ergebnis, während eine solche mit

einem kristallinem Präparat keine Reaktionen zeitigte.

LYONS (120) stellte bei Patienten, die ungereinigtes Penicillin erhielten, in 5,7% Urtikaria fest, und KEEFER (97) erlebte nach Behandlung von 500 Fällen 69 Überempfindlichkeitsreaktionen, was einer Allergiequote von etwa 13,8% entspricht.

Manche der aufgetretenen Komplikationen dürften aber auch auf Unreinheiten im Lösungsmittel, in den Trägersubstanzen oder auf unzulängliche Konservierungsmethoden zurückzuführen sein. LEPPER und Mitarbeiter (114) haben in ihren Untersuchungen darauf hingewiesen, daß seit der Einführung reiner, kristalliner Präparate die Häufigkeit der Penicillin-Reaktionen deutlich abgenommen hatte, wenn sie auch heute durch die zunehmende Allergisierung gegen die reinen Präparate wieder stark im Zunehmen ist. Bei 598 Patienten, die wässriges kristallines Penicillin-P erhalten hatten, betrug die Rate der Überempfindlichkeitsreaktionen 1,2%, während von 557 Personen, die ein Depotpräparat, nämlich kristallines Penicillin in Bienenwachs und Öl injiziert bekommen hatten, 2,7% allergische Reaktionen aufwiesen. Nach Procain-Penicillin in Öl traten von 148 Fällen nur bei 1,4% Nebenerscheinungen auf.

Früher mögen die Verunreinigungen eine Rolle gespielt haben, heute ist diese Wahrscheinlichkeit bei der Reinheit unserer modernen Präparate sehr gering, zumal Hauttests bei sensibilisierten Individuen immer die gleichen Reaktionen zeigten, unabhängig davon, woher das Präparat stammte.

In manchen Veröffentlichungen ist die Art des schuldigen Präparates mitangegeben, während bei den meisten jeder Anhaltspunkt fehlt. Aus dem zur Verfügung stehenden Material ist aber ersichtlich, daß im Grunde jede Penicillin-Form fähig ist, allergische Reaktionen hervorzurufen.

So berichtet DUEMLING (42), daß bei einer Gruppe von 17 879 Patienten, die wegen 65 verschiedener Krankheiten behandelt wurden, über 10% Nebenwirkungen, allerdings einschließlich Herxheimer-Reaktionen auftraten. Diese Patienten wurden im Laufe der Jahre behandelt, in denen es schon höher gereinigte bzw. reine Präparate gab.

THOMAS (101) mußte während der Untersuchung von 10 000 Syphilitikern bei 2,5% der Fälle im Laufe der Therapie eine Urtikaria feststellen.

PECK u. a. (146) sahen 32 Reaktionen bei einer Gruppe von 130 Patienten, die kristallines Penicillin erhalten hatten, was einer Allergiequote von 24,6% entspricht.

FEINBERG (51) weist darauf hin, daß auch Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Penicillin-Arten auftreten können. Er konnte bei 4 Patienten mit Penicillin-Allergie des anaphylaktischen Typs nachweisen, daß Penicillin O mit Penicillin G eine Kreuzreaktion hervorruft und wahrscheinlich als Antigen wirkt. Auch RISMAN und BOGER (161) haben solche Kreuzreaktionen demonstriert.

b) Depot-Penicillin-Präparate

Während nach Erreichung immer höherer Reinheitsgrade bei den "einfachen" Penicillin-Präparaten ein Absinken der Allergiehäufigkeit verzeichnet werden konnte, mußte man nach Einführung der Depotformen wiederum ein Ansteigen derselben beobachten.

Hierfür zeichnen zwei Faktoren verantwortlich:

1. die wesentlich längere lokale Verweildauer des Medikamentes, wodurch dessen antigenen Eigenschaften eine intensivere Einwirkung auf das Zellgewebe gestattet und die Bildung von Antikörpern begünstigt wird und
2. die antigenen Eigenschaften der als Verzögerer zugesetzten Substanzen, auf deren Konto ein großer Teil der allergischen Reaktionen nach Depotpenicillinen zu schreiben ist (72, 99).

So erzeugte das 1944 eingeführte Depotpenicillin in Bienenwachs und Erdnußöl viele schwere lokale wie auch allgemeine Reaktionen, einschließlich steriler Abszesse.

HAUNZ und GRINELL (80) haben zum Beispiel berichtet, daß von 100 Personen, die mit Ca-Penicillin in Bienenwachs behandelt worden waren, 11 generalisierte Ekzeme bekamen. Demgegenüber wies von 63 Patienten, die Penicillin in Öl bekamen, nur 1 Überempfindlichkeitsreaktionen vor. Aber auch alle die mit Bienenwachs sensibilisierten Patienten zeigten bei späteren Injektionen von Penicillin in Erdnußöl keine Nachwirkungen.

Auch LEVIN und MOSS (115) machten mit der ROMANSKI-Zubereitung so ungünstige Erfahrungen, daß sie sich veranlaßt sahen, das Präparat frühzeitig wieder aufzugeben. In der Folge verabreichten die Autoren etwa 1 000 Depotpenicillin-Injektionen bei allergischen Kindern mit Procain-Penicillin G, suspendiert in Erdnußöl mit 2% Aluminiummonostearat (UPJOHN CSC),
Procain-Penicillin G, suspendiert in Erdnußöl (UPJOHN CSC),

Procain-Penicillin G, suspendiert in Sesamöl (LILLY) und Procain-Penicillin G, in wässriger Suspension (UPJOHN, LILLY).

Im allgemeinen erhielt jedes Kind 4 Injektionen. Im Gegensatz zu den Erfahrungen mit der ROMANSKY-Zubereitung erlebten sie keine wesentlichen Komplikationen lokaler oder allgemeiner Art, außer einem vorübergehenden Pruritus.

Auch MARCHIONINI (122) sah wesentlich zahlreichere und schwerere Reaktionen nach Penicillin in Wachs-Öl-Suspension als nach solchem in wässriger Lösung.

Schließlich hat LEPPER (114) über 1 303 Patienten berichtet, die zur Behandlung verschiedener Infektionen teils Penicillin in Öl und Bienenwachs, teils Procain-Penicillin in Öl und teils Penicillin in wässriger Suspension erhalten hatten. Allergische Erscheinungen wurden in 2,7%, 1,4% und 1,2% der Fälle beobachtet. Die Reaktionen zeigten sich vorwiegend bei solchen Patienten, die durch frühere Penicillinbehandlungen sensibilisiert worden waren. Das Penicillin in Öl-Wachs-Suspension verursachte häufigere und schwerere Komplikationen als die Procain-Penicilline in Wasser oder Öl allein.

Auf Grund der zahlreichen ungünstigen Erfahrungen wird heute kein Wachs mehr als Depotkörper verwandt. Aber auch beim Öl mußte man die Feststellung machen, daß es eosinophile Lungeninfiltrate hervorrufen kann, und auch dem Aluminiummonostearat scheinen viele Autoren nicht zu trauen. Von den antigenen Eigenschaften der als Netzmittel benutzten Polyoxyaethylenester der Sorbitanfettsäure und der Mischungen von Fettsäureestern der Polyäthylenglykole ist noch wenig bekannt. Ebenso ergeht es uns mit den hydrophilen Kolloiden wie Gelatine, Dextrin, Pektin, Traganth und den wasserlöslichen Salzen der Carboxycellulose (143).

Als Depotpräparat der Wahl gilt heute allgemein noch das Procain-Penicillin in wässriger Suspension.

Aber auch hier droht wiederum Gefahr von seiten des als Resorptionsverzögerer zugesetzten Procains, welches nach HANSEN (72) "recht oft" die Ursache allergischer Reaktionen mit teils schweren, ja tödlichen Folgen sein kann.

So muß bei Überempfindlichkeitserscheinungen nach Procain-Penicillin-Applikationen sowohl an eine Penicillin-, als auch an eine Procain-Allergie als ursächliches Moment gedacht werden.

Zu berücksichtigen ist auch ein möglicher "synergistischer Effekt" zwischen der als Verzögerer zugesetzten Substanz und dem Penicillin selbst (74, 75, 99). Es hat sich nämlich herausgestellt, daß bei gleichzeitiger Applikation zweier Stoffe, die jeder für sich nur geringe antigene Eigenschaften besitzen, die Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung um ein Vielfaches zunimmt.

So konnte WOODS (216) schon 1927 mit einer Kombination von Linseneiweiß und Bakterienfiltrat bei einem Tier eine Überempfindlichkeit hervorrufen, was mit Linseneiweiß allein nicht möglich war. Entsprechend kann auch eine Zufuhr von Procain-Penicillin sowohl eine Penicillin- als auch eine Procain-Allergie bei einer Person manifest werden lassen, die auf Verabreichung eines dieser Medikamente allein nicht hyperergisch reagiert hätte.

Diese Möglichkeit ist besonders in der zahnärztlichen Praxis zu berücksichtigen, in der naturgemäß Novocain-Injektionen in großer Zahl gegeben werden. Besondere Vorsicht ist auch bei der Behandlung solcher Personen geboten, die beruflich viel mit Novocain in Berührung kommen.

So wurde im November 1947 vom "Council on Dental Therapeutics" der "American Dental Association" eine Liste der gegen Procain und andere Lokalanästhetica überempfindlichen Zahnärzte zusammengestellt. Diese enthielt am ersten Oktober 1948 bereits die Namen von 742 Zahnärzten, zu denen bei weiteren Untersuchungen noch 700 hinzukamen (110). LADEN und WALLACE (107), die einen Teil dieser Kollegen untersucht haben, konnten in den meisten Fällen Procain und diesem verwandte Stoffe als die Sensibilisatoren definieren, und CHARTER (28) erwähnte, daß von 3 900 befragten amerikanischen Marinezahnärzten 3% gegen Novocain allergisch waren.

BERKE und OBERMAYER (17) haben schließlich 51 Krankenschwestern einer urologischen Abteilung, die alle mit Penicillin, Streptomycin und Lokalanästhetica gearbeitet hatten, durch Lappchentests auf allergisches Verhalten gegenüber diesen Substanzen untersucht und die in nachstehender Tabelle aufgeführten Resultate erhalten:

Tab. IV: Ergebnisse epikutaner Testuntersuchungen auf allergisches Verhalten gegenüber Streptomycin, Penicillin und Novocain an 51 Krankenschwestern:
(nach BERKE und OBERMAYER)

Gesamtzahl der Schwestern	51	davon hatten Ekzeme	
davon empfindlich gegen		ja	nein
Streptomycin	20	13	7
Penicillin	13	7	6
Novocain	20	6	14

Es ergab sich also, daß die Allergiehäufigkeit von Novocain gleich der nach Streptomycin, welches letzteres als starkes epidermales Antigen bekannt ist, und wesentlich größer als die nach Penicillin war. Beachtenswert erscheint auch das Fehlen klinischer Erscheinungen bei den meisten novocain-empfindlichen Schwestern. Die Autoren schließen daraus, daß es sich hier um eine "kaschierte Allergie" handelte und weisen darauf hin, daß eine solche als ausgesprochen gefährlich anzusehen sei, da es schon nach der nächsten Procain-Penicillin-Injektion zu ernstesten anaphylaktischen Reaktionen kommen kann, ohne daß vorher bei Erhebung der Anamnese ein Hinweis auf eine etwa bestehende Procain-Allergie zu erhalten war.

Die Literaturberichte über allergische Erscheinungen nach Applikationen von Procain in irgendeiner Form werden immer häufiger. Als Ursachen hierfür sind nach HANSEN (72) neben "der wachsenden Anzahl pharmazeutischer Decknamen für die gleichen Verbindungen" vor allem

1. "die Verwendung von Procain als Depotkörper und Resorptionsverzögerer" und
2. "die seit der Sulfonamid-Ära gegebene Möglichkeit einer Paragruppensensibilisierung" hervorzuheben.

Ad 1: Durch die Untersuchungen von FLANDIN, RABEAU und UKRAINCZYK (56) konnten die Zusammenhänge um die Paragruppensensibilisierungen durch Lokalanästhetica und andere Abkömmlinge der Anilin-Reihe aufgeklärt und die allen gemeinsame primäraromatische Aminogruppe am Benzoessäurekern des Novocain-Moleküls, die "groupe para" des französischen Schrifttums, als die schuldige schemische Konfiguration definiert werden (70, 163).

GOODMAN (66) hat diese Feststellungen bestätigt und anrerseits gezeigt, daß Benzol und o- und m-Aminobenzoessäure bezüglich der Novocain-Allergie unwirksam sind, ebenso wie das nur den Benzol-Kern enthaltende Alypin, sowie die Chinolin- und Cocain-Gruppe. Es können also jene Anästhetica, die das entscheidende Strukturmerkmal nicht besitzen, wie Cocain, Nupercain, Alypin, Xylocain u.a. bei bestehender Novocain-Allergie Verwendung finden (163). Sehr aufschlußreich sind in diesem Zusammenhange die Untersuchungen RUTHER's (163) an 4 Novocain-Allergikern mit den in Tabelle V aufgeführten Substanzen:

Tab. V: Ergebnisse vergleichender Testuntersuchungen an 4 Novocain-Allergikern auf ihr Verhalten gegenüber lokalanästheticis der Anilin-Reihe, andersartigen Anästhesiemitteln und Penicillin (nach RUTHER (163)):

Novocain	++	++	+++	+++
Pantocain	++	+	++	++
Panthesin	++	+	++	++
Anästhesin	+++	+++	+++	+++
p-Aminobenzoessäure	+	+	++	++
Anilin	+	+++	++	++
Benzoessäure	-	-	-	-
Salicylsäure	-	-	-	-
Percain	-	-	-	-

Psicain	-	-	-	-
Penicillin	-	-	-	-

Zeichenerklärung: +, ++, +++ = positive Reaktionen,
 - = negative Reaktionen.

Die Probanden reagierten also eindeutig gegen alle Substanzen mit Anilin-Kern, während bei den Stoffen, die keine Aminogruppe in Parastellung aufweisen, bzw. die chemisch völlig anders gebaut sind, keinerlei Hauterscheinungen auftraten. Als besonders auffallend wird die starke Testfeldreaktion auf Anästhesin bezeichnet, infolge deren die Testläppchen zum Teil vorzeitig entfernt werden mußten.

In der Folgezeit wurden gleichartige Untersuchungen an 125 Personen vorgenommen, und es konnten 8 Fälle mit klaren Überempfindlichkeitsreaktionen ertestet werden:

Tab. VI: Ergebnisse vergleichender Testuntersuchungen auf Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetica der Anilin-Reihe, andersartigen Anästhesiemitteln und Penicillin an 8 Personen, die bei einer Reihentestierung mit deutlichen positiven Reaktionen geantwortet hatten (nach RUTHER (163)):

Novocain	+++	-	-	-	-	-	-	-
Pantocain	++	-	-	-	-	-	-	-
Panthesin	++	-	-	-	-	-	-	-
Anästhesin	+++	++	++	+	+	+++	+	+
p-Aminobenzoesäure	+	-	-	-	-	-	-	-
Anilin	+	+	+	++	+	-	-	-
Benzoesäure	-	-	-	-	-	-	-	-

Salicylsäure	-	-	-	-	-	-	-	-
Percaïn	-	-	-	-	-	-	-	-
Psicain	-	-	-	-	-	-	-	-
Penicillin	-	-	-	-	-	-	-	-

Alle 8 Personen zeigten also wechselnd starke Reaktionen auf Anästhesin, bei 4 weiteren zeigten sich auch solche im Testfeld des Anilins, und 1 bot wiederum das typische Bild einer Paragruppenallergie mit besonders starken Reaktionen auf Novocain und Anästhesin, so daß auch hier die Testläppchen vorzeitig entfernt werden mußten, da sich "handflächengroße tiefkutane Ödeme und nässende Ekzeme gebildet hatten." (Ruther (164)).

Ad 2: Auch in allen p-Aminobenzol-sulfonamid-Derivaten ist die paraständige Aminogruppe am Benzol-Kern vorhanden und allergisierend wirksam. Daher konnte man bald nach Einführung der Sulfonamide allergische Kreuzreaktionen beobachten, indem Personen, die bisher nur gegen Anästhesiemittel überempfindlich waren, nun auch gegen die neuen Präparate allergisch reagierten (70).

So hat zum Beispiel WEISENBERG (208) einen Fall publiziert, in dem ein Sulfonamid-Allergiker (Prontosil) auch auf Novocain und Procaïn-Penicillin (Aquacillin-Bayer) mit heftigen Reaktionen antwortete. Bei später vorgenommenen Epikutantests mit Sulfonamiden, Sulfanilamiden, Anästhesin, Procaïn und Pantocain mußte der Autor feststellen, daß von
 19 Sulfonamid-Allergikern (p-Aminomethylbenzolsulfonamid) auch
 15 auf Sulfanilamid (p-Aminobenzolsulfonamid, Protalbin),
 12 auf Anästhesin (Benzocain) und
 7 auch auf Novocain (Procaïn) reagierten.

Bei einem weiteren Sulfonamid-Allergiker konnte bei negativem Hauttest eine Novocain-Allergie klinisch festgestellt werden, und in einem Fall trat neben positiven Sulfonamid-Reaktionen auch eine starke Pantocain-Spätreaktion auf.

Abgesehen von Lokalanästhetica und Sulfonamiden kann die Startsensibilisierung für eine Paragruppenallergie auch von Anilin-Farbstoffen wie p-Phenylendiamin oder p-Toluylendiamin-Präparaten, die als Pelz- und Haarfärbemittel Verwendung finden, ausgehen. In solchen Fällen pilegt nach

während bei der Patientin M. die positive Novocain-Reaktion auf das Konto einer Paragruppensensibilität gegen Anilin-Derivate zu schreiben sein dürfte.

Somit kann von spezifischen Penicillin-Allergien, die allein durch die antigenen Potenz des Medikamentes entfacht wurden, lediglich in 4 Fällen (A. D. E. und F.) die Rede sein, mit Allergiequoten von 0,11, 1,18, 1,49, 2,16 und 1,55% (vergl. Tab. XIV). Die Prozentsätze der spezifischen Novocain-Allergien berechnen sich mit etwa 0,17, 1,77 und 2,23%.

2.) Bedeutung allergischer und mykotischer Nebenerkrankungen für den sensibilisatorischen Index und den Grad einer Sensibilisierung

Schon aus den Überlegungen über die Spezifität der Arzneimittelallergien wird die große Bedeutung augenfällig, die allergische oder mykotische Erkrankungen für den sensibilisatorischen Index von Penicillin- und Procain-Penicillin-Präparaten haben. Kann doch eine maßgebliche Beteiligung dieser Momente bei mindestens 4 der 8 ertesteten Penicillin-Allergien (B., C., G., und H.) angenommen werden.

Von den 24 getesteten Personen mit persönlicher allergischer Diagnose reagierten 2 (B. und G.) auf Penicillin und 3 (B., G. und M.) auf Procain-Penicillin, was Sätzen von etwa 8,3 bzw. 12,5% entspricht. Zu berücksichtigen ist hier aber auch, daß die Patientinnen B. und G. die einzigen Allergiker waren, die schon mit Penicillin in Berührung gekommen waren. Es dürfte daher bei einem solchen Personenkreis, der häufigere Penicillin-Applikationen aufzuweisen hat, mit einer noch wesentlich höheren Sensibilisierungsquote zu rechnen sein. 2 dieser Probanden (G. und M.) sprachen auch auf Novocain allein an, doch dürfte die Allergiequote dieses Medikamentes weit hinter der des Penicillins zurückbleiben, da - nach den Zahnbeständen zu urteilen - die meisten das Medikament wohl schon erhalten hatten.

Ähnliche Erfahrungen machten wir auch bei den Tests an 107 Patienten mit positiven Pilzanamnesen. Hier wiesen 3 = 2,80% (H., C. und G.) positive Reaktionen vor. Während bei den 83 Probanden dieser Gruppe, die noch nie mit Penicillin in Kontakt gekommen waren, auch keinerlei Anzeichen für eine Überempfindlichkeit gegen dasselbe gefunden wurden, betrug die Allergiequote bei den 24 getesteten Pilzkranken mit früheren Penicillin-Behandlungen 12,50%.

Tab. XIV: Allergiequoten in unserem Patientenkreis, die nach Testuntersuchungen mit Procain-Penicillin, Penicillin und Novocain für diese Präparate errechnet wurden:

	Personen- zahl	Allergiequoten nach Testung mit		
		Procain- Penicillin	Penicillin	Novocain
Patientenkreis	3500	0,34 %	0,23 %	0,20 %
Getestete Patienten	339	3,54 %	2,36 %	2,06 %
davon				
Belastete Probanden (Gruppen II u. III)	269	4,46 %	2,97 %	2,61 %
Probanden, die früher mit Penicillin behan- delt worden waren	185	6,49 %	4,32 %	2,16 %
Probanden, die früher und solche die von uns mit Penicillin behandelt- worden waren	258		3,10 %	

Während die Allergiequoten für den Gesamtpatientenkreis mit 0,34, 0,23 und 0,20 % durchaus nicht hoch erscheinen, steigen sie bei zunehmender Auswahl der Patienten erheblich an. Auffallend sind vor allen Dingen die erheblich höheren Werte für Procain-Penicillin, wodurch die große Bedeutung der Novocain-Allergie für die Therapie mit Depotpräparaten auf Procain-Penicillin-Basis belegt wird.

Die Spezifität der ertesteten Medikamentenallergien scheint in 4 Fällen von Penicillin- und in 1 Fall von Novocain-Allergie in Frage gestellt, da in den ersteren bei 2 Patienten (B. und G.) Parallergien gegen Inhalationsallergene und bei 2 weiteren (C. und H., aber auch bei G.) Gruppenallergien gegen Pilzantigene infolge der Mykosen angenommen werden können,

einer Kontaktdermatitis gekommen zu sein, was aus dem unmittelbar positiven Ausfall der intramukösen Tests und den nur verzögert positiven Intrakutantests entnommen werden kann. Als schuldiges Medikament konnten Penicillin-Lutschtabletten (Penifen-Hoechst) ermittelt werden. Die Patientin bestritt, ein anderes Medikament genommen zu haben, aus welchem Grunde die bei den Differentierungstests festgestellte Novocain-Allergie durch frühere Behandlungen mit anderen Medikamenten (Anästhesin ?) erzeugt worden sein muß. Die Sensibilisierung war durch multiple Gaben des Antigens bei lokaler Applikationsweise entstanden.

Bei der Krankenschwester D. lag ein berufliches Kontaktekzem der Hände und Unterarme vor, hervorgerufen durch langjähriges Arbeiten mit den Präparaten. Daß eine Überempfindlichkeit gegenüber Desinfektionsmitteln und Novocain bestand, wußte die Patientin, daß dieselbe sich aber auch auf Penicillin erstreckte konnte, konnte durch Epidermaltests belegt werden.

B) ANALYSE DER ERZIELTEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1.) Häufigkeit und Spezifität der erstesteten Arzneimittelallergien

Wie bereits aus den in der Tabelle IX (S. 75) zusammengestellten Werten zu ersehen ist, reagierten von den 339 getesteten Patienten 12 mit positiven Erscheinungen auf Procain-Penicillin.

Von diesen Reaktionen waren nach den Ergebnissen der Differentierungs- und Vergleichstests

5 (= 41,66 %) auf eine Allergie nur gegen Penicillin

4 (= 33,33 %) auf eine Allergie nur gegen Novocain und

3 (= 25,00 %) auf Überempfindlichkeit gegen Penicillin

und Novocain zurückzuführen, so daß insgesamt 8 Probanden gegen Penicillin und 7 gegen Novocain allergisch waren.

Die Allergiequoten, welche sich für unseren Patientenkreis und die verschiedenen Personengruppen für Procain-Penicillin, Penicillin und Novocain errechnen, sind in der Tabelle XIV (S. 87) aufgeführt:

Auch die hochgradige Novocain-Überempfindlichkeit der Patientin I. scheint iatrogener Herkunft und durch häufige zahnärztliche Injektionen erzeugt worden zu sein, da die Patientin erklärte, daß die meisten der fehlenden 18 Zähne in den letzten 5 Jahren entfernt werden mußten. Die Schilderung der 1/2 Jahr zuvor erlittenen Ohnmacht und der Begleitumstände legt den Verdacht auf ein allergisches Schockfragment nahe. Eine Vorbelastung durch allergische oder mykotische Erkrankungen bestand nicht.

Bei dem Patienten C. scheint es zweifelhaft zu sein, ob die Reaktion von Seiten des Verdauungstraktes als echtes allergisches Geschehen oder als bloße Intoleranzerscheinung zu werten ist, da das Medikament überdosiert genommen und außerdem zur Linderung der Schmerzen vorher reichlich Alkohol genossen worden war. Zwar zeigte der intramuköse Test auf Procain-Penicillin eine schwache positive Reaktion nach 24 Stunden, doch liegt auf Grund der negativen Resultate der Differenzierungs- und Vergleichstests der Verdacht nahe, daß es sich um eine unspezifische Reizerscheinung an der noch sehr empfindlichen Mundschleimhaut gehandelt habe. Immerhin ergaben sich als belastende Momente 2 kurz hintereinander erfolgte Penicillin-Zufuhren und eine Fußpilzerkrankung.

Bei der Patientin F. schien es zu einer hauptsächlich im Orbitalbereich lokalisierten Penicillin-Allergie vom Typ einer Kontaktdermatitis infolge wiederholter Gaben von Penicillin-Augentropfen gekommen zu sein, die noch unverändert fortbestand, da selbst die Zufuhr der so geringen Testmenge in die untere Umschlagsfalte nach 24 Stunden eine so heftige Reaktion zeitigte. Zwei frühere Behandlungen mit Penicillin-Pastillen und -Injektionen waren reaktionslos vertragen worden, und auch andere belastende Momente konnten nicht in Erfahrung gebracht werden.

Da im Falle H. aus der Anamnese, abgesehen von einer 5 Monate zurückliegenden Penicillin-Behandlung mittels Injektionen und einer allerdings schon seit Jahren bestehenden Fußmykose, keine weiteren belastenden Anhaltspunkte für das Zustandekommen der nach den Testergebnissen als sehr gefährlich zu beurteilenden Penicillin-Allergie zu erhalten waren, muß angenommen werden, daß hier eine Idiosynkrasie infolge der Pilzinfektion vorlag. Denkbar ist auch, daß die Startsensibilisierung wohl durch die früheren Penicillin-Gaben erfolgte und sich dann unter dem Einfluß der Mykose zu einer Anaphylaxie gesteigert hat.

Bei der Patientin E. scheint es zu einer hauptsächlich auf den inneren und äußeren Mundbereich lokalisierten Penicillin-Allergie ebenfalls vom Typ

dürften - abgesehen von den mehrmaligen Applikationen des Medikamentes - vor allem ihre erhebliche gruppenallergische Belastung (Asthma, Heuschnupfen, Priemelallergie und Ekzemneigung) in Betracht kommen. Zum ersten Male traten die Überempfindlichkeitserscheinungen als Folge von Injektionen wahrscheinlich eines Depotpräparates und zum zweiten Male nach Applikation eines Gelastyp-Tampons, also nach lokaler Zufuhr auf. Die zu diesem Zeitpunkt etwa 3 Wochen zurückliegende orale Penicillin-Medikation hatte keinerlei Komplikationen gezeitigt, kann jedoch auch als ein die spätere Reaktion begünstigendes Moment gewertet werden. Die Symptome weisen auf eine Penicillin-Allergie des kutan-vaskulären Typs hin, die jedoch von nicht sehr langer Dauer gewesen zu sein scheint, da die etwa 12 Monate später erneut vorgenommenen Vergleichstests einheitlich negativ ausfielen.

Auch bei der Patientin G. ergab sich als präsensibilisierendes Moment für die erhebliche Überempfindlichkeit gegen Penicillin und Novocain eine Gruppenallergie persönlicher wie familiärer Art. Hinzu kam noch die seit Jahren bestehende Onycho-Mykose. Als sowohl die Penicillin- wie auch die Novocain-Reaktionen auslösende Applikationsweisen wurden Injektionen genannt. Auch die den kritischen Gaben vorausgegangenen Behandlungen waren per injektionen erfolgt, und es war für die Penicillin-Therapie kein Depotpräparat verwandt worden.

Bezüglich der Novocain-Allergie scheint bei den häufigen Hautaffektionen der Patientin von Oberflächenanästhetica Gebrauch gemacht worden zu sein, wahrscheinlich in Verbindung mit Salben oder Pudern, aber auch das sehr lückenhafte Gebiß - es fehlten im ganzen 12 Zähne - deutet auf zahlreiche Extraktionen und damit verbundene Novocain-Injektionen hin. Allergische Reaktionen waren nach zahnärztlichen Injektionen noch nicht aufgetreten. Die Testergebnisse sprechen für das Bestehen einer gefährlichen Penicillin- und Novocain-Allergie epidermaler wie kutan-vaskulärer Art.

Den positiven Testreaktionen scheinen bei dem Patienten K. novocain-allergische Krankheitsbilder vom Typ der Serumkrankheit vorausgegangen zu sein. Der Grund liegt wahrscheinlich in einer Sensibilisierung durch die große Zahl von Injektionen zur Rheumatherapie (Impletol?) und als Anästhesiemittel bei der Sanierung des Gebisses. Da keine anderen Momente in Erfahrung gebracht werden konnten, scheint hier die Sensibilisierung allein durch die antigene Potenz des Medikamentes induziert worden zu sein.

3.) Ursachen der allergischen Reaktionen unserer Patienten

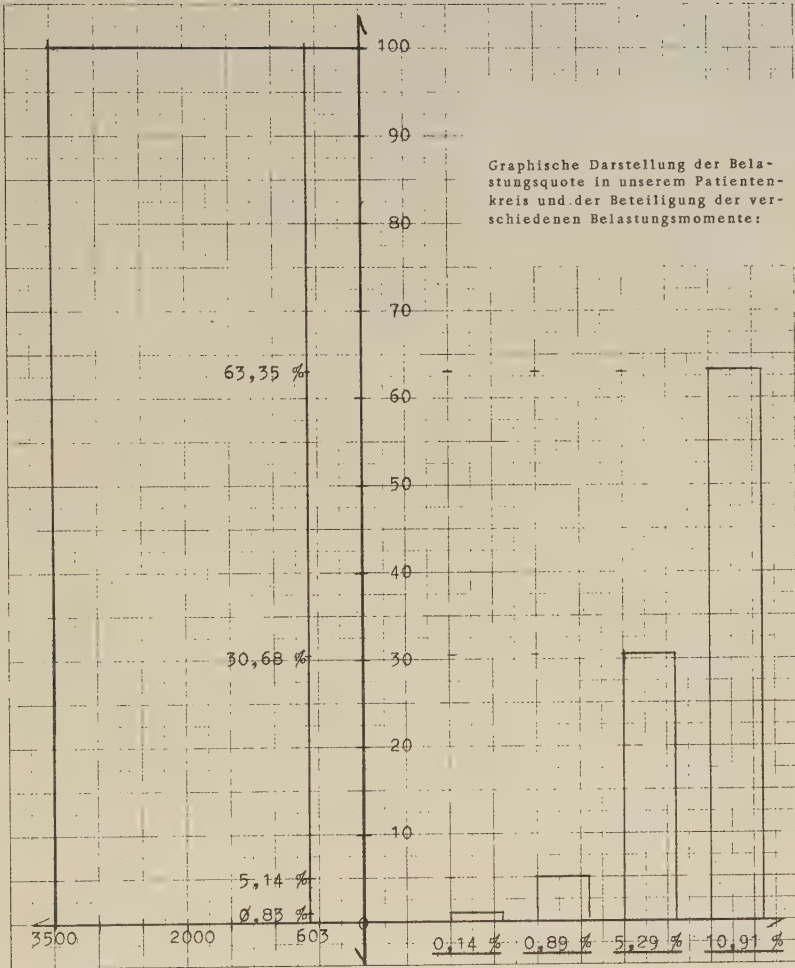
Welche Ursachen den ermittelten Allergiefällen im einzelnen zugrunde lagen, ob die Sensibilisierungen allein durch die antigene Potenz der zugeführten Medikamente induziert oder durch präsensibilisierende Nebenerkrankungen allergischer oder mykotischer Art begünstigt wurden, welche Rolle bestimmte Applikationsarten spielten und welche Grade die Sensibilisierungen dabei erreichten, ergibt sich aus einer epikritischen Betrachtung der oben angeführten Krankengeschichten und Testergebnisse.

So kann bei der Patientin M., die in ihrer Anamnese allergische Erscheinungen beim Tragen von Perlonwäsche geschildert hatte, die positive Novocain-Reaktion auf eine Antigengemeinschaft des Perlonfarbstoffes (Alizarinsaphirol-B ?) mit dem Lokalanästheticum im Sinne einer Paragruppensensibilität erklärt werden, zumal in den letzten 5 Jahren keine Zahnextraktionen und, wie die Patientin erklärte, keinerlei Behandlungen mit "betäubenden Mitteln" und Penicillin-Applikationen überhaupt noch nie vorgenommen worden waren. Die tiefere Ursache für die Sensibilisierung dürfte in einer epidermalen allergischen Diathese zu sehen sein.

Hingegen liegt bei der Patientin L. ein Zusammenhang der positiven Novocain-Reaktion mit den während der letzten Jahre zur Sanierung des Gebisses häufig erfolgten Lokalanästhesien nahe, obwohl der Patientin allergische Komplikationen als Folgen damaliger zahnärztlicher Maßnahmen nicht bekannt waren. Um welches Präparat es sich bei den "Penicillin-Lutschtabletten", welche die Patientin zur Behandlung einer Mundschleimhauterkrankung bekommen hatte, gehandelt haben mag, oder ob noch andere schmerzstillende Mittel (Anästhesin-Bonbons)verordnet worden waren, konnte die Patientin nicht mehr sagen. Es ist möglich, daß in diesem Falle eine kasschierte Novocain-Allergie vorliegt.

Bei dem Patienten A. ist an eine epidermale Überempfindlichkeit gegen Penicillin infolge zweimaliger Behandlungen mit Präparaten zur lokalen Applikation wie "Penicillin-Salbe und -Puder" sowie "Penicillin-Lutschpastillen" zu denken. Doch weisen die nach der letzteren Behandlung aufgetretenen Beschwerden ("Schwellung des Rachens mit Schluckbeschwerden, Kratzen im Halse und Husten- und Brechreiz") auf eine allgemeine Sensibilisierung hin.

Als Ursachen der Penicillin-Überempfindlichkeit unserer Patientin B.



Befragte
Patienten

davon 17,23 %

PATIENTENKREIS

Belastete
Patienten

und zwar durch

Anderweitige Medika-
mentenallergien

Allergische Diathese

Frühere Penicillin-
Behandlungen

Pilzinfektionen

Dabei entfielen auf die Probanden der Gruppe II, die jeder nur durch einzelnes und nicht schwerwiegendes Moment belastet schienen, nur 2 = 0,88% positive Reaktionen, auf die 43 Getesteten der Gruppe III hingegen, welche alle durch mehrere oder erheblich belastende Momente gezeichnet waren, jedoch 10 = 23,26% positive Resultate.

Aus der graphischen Darstellung auf Seite 82 sind die Belastungsquote und die prozentuale Beteiligung der Belastungsmomente zu ersehen.

2.) Die ermittelte Belastungsquote

Wie bereits aus den in der Tabelle VIII (S. 74) zusammengestellten Werten ersichtlich wird, ergab sich aus den anamnestischen Erhebungen bei unserem Patientenkreis eine Belastungsquote von 17,23%, da nicht weniger als 603 der 3 500 befragten Personen Momente zu Protokoll gegeben hatten, die eine Präsensibilisierung gegen Penicillin und besonders Procain-Penicillin möglich, wenn nicht wahrscheinlich erscheinen ließen.

Allerdings ist hier zu berücksichtigen, daß die Belastungsquote durch die hohe Zahl der Patienten in die Höhe getrieben wird, deren Anamnesen lediglich frühere oder augenblicklich bestehende Pilzerkrankungen als belastende Momente ergaben und die mit 382 Fällen allein fast 11% (10,91%) aller Befragten ausmachen (vergl. Tab. VIII, S. 74 und die graphische Darstellung S. 82).

Diese Erscheinung muß darauf zurückgeführt werden, daß etwa 60 - 70% unseres Praxispublikums aus Kreisen der Bergarbeiterbevölkerung stammen, bei welcher - berufsbedingt - Pilzinfektionen mindestens fünfmal so häufig gefunden werden, wie in anderen Bevölkerungsschichten (98, 118, 212).

Demgegenüber dürften die übrigen drei Momente - "frühere Penicillin-Medikationen", mit 5,29%, "anderweitige Medikamentenallergien" mit 0,14% und "persönliche sowie familiäre allergische Diathese" mit 0,89% - also mit 6,32% aller Patienten in den verschiedenen Bevölkerungskreisen keinen allzu großen Schwankungen unterworfen sein.

So errechnet sich für die nicht knappschaftlich orientierte Sozialpraxis - setzt man die Häufigkeit mykotischer Hauterkrankungen mit etwa 1/5 des von uns ermittelten Wertes = 2,18% an - immerhin noch eine Belastungsquote von etwa 8,50%.

Welche praktische Bedeutung den oben erwähnten Belastungsmomenten für Häufigkeit und Zustandekommen der allergischen Reaktionen tatsächlich zuzuschreiben ist, zeigte sich bei unseren Testuntersuchungen.

Während bei den Probanden der Gruppe I keinerlei allergische Reaktionen festgestellt werden konnten, auch nicht bei den zweiten im Anschluß an die Penicillin-Behandlungen vorgenommenen Testuntersuchungen, wurden in den Gruppen II und III bei 12 = 4,46% der 269 Getesteten positive Ergebnisse erzielt.

Tab. XIII: Belastung der Patienten mit positiven Testreaktionen durch allergische oder mykotische Nebenerkrankungen:

Patienten mit posi- tiven Testre- aktionen	Allerg. Diathese		Pilz- infek- tionen	Testdiagnosen	
	persön- lich	fami- liär		Penicillin -Allergie	Novocain -Allergie
M.	+	-	-	-	+
L.	-	-	-	-	+
A.	-	-	-	+	-
B.	+	-	-	+	-
G.	+	+	+	+	+
K.	-	-	-	-	+
I.	-	-	-	-	+
C.	-	-	+	+	-
F.	-	-	-	+	?
H.	-	-	+	+	-
E.	-	-	-	+	+
D.	-	-	-	+	+

Zeichenerklärung: + = positiv,
 - = negativ,
 ? = fraglich.

Tab. XII: Belastung der Patienten mit positiven Testreaktionen durch frühere Novocain-Applikationen:

Patienten mit positiven Testreaktionen	Frühere Novocain- Gaben	Applikationsarten		Zahl früherer Novocain-Reaktionen
		lokal	parenteral	
M.	?	-	?	-
L.	?++	?	?++	-
A.	?++	?	?++	-
B.	++	?	++	-
G.	++	?++	++	1
K.	++	-	++	1
I.	++	-	++	1
C.	++	-	++	-
F.	?	?	?	?
H.	?	-	?	-
E.	?++	?++	?	-
D.	++	++	?	++

Zeichenerklärung: - = keinerlei Anhaltspunkte,
 ++ = mehrmals, jedoch ohne nähere Zahlenangaben
 ? = möglich, ohne daß konkrete Angaben zu erhalten waren,
 ?++ = vermutlich mehrmals.

Tab. XI: Belastung der Patienten mit positiven Testreaktionen durch frühere Penicillin-Behandlungen:

Patienten mit posit. Testreak- tionen	Zahl früherer Penicillin -Behandlungen	Art der Applikationen			Zahl frühe- rer allerg. Penicillin -Reaktionen
		lokal	parenteral	oral	
M.	-	-	-	-	-
L.	1	1	-	-	-
A.	2	2	-	-	2
B.	3	1	1	1	2
G.	2	-	2	-	1
K.	-	-	-	-	-
I.	-	-	-	-	-
C.	2	-	-	2	1
F.	4	3	1	-	1
H.	1	-	1	-	-
E.	++	++	-	-	1
D.	++	++	-	-	?

Zeichenerklärung: - = keine,

++ = mehrfache, ohne daß nähere Zahlenangaben mög-
lich waren,

? = fraglich, ob frühere Reaktionen auf Kontakt mit
Penicillin zurückzuführen sind.

<u>Intrakutantests</u>					1			1			1	
auf	Procain											
	-Penicillin				-			++			+++	
<u>Intramuköse Tests</u>		1	1				1	1	1	1	1	1
auf	Procain											
	-Penicillin	+	+				+	++	++	++	+++	+++
<u>Epidermaltests</u>												3
auf	Procain											
	-Penicillin											++
	Penicillin											++
und	Novocain											++
<u>Different. - Tests</u>												
<u>kutan</u>					2	2	2					
auf	Penicillin				++	++	+++					
und	Novocain				-	-	+++					
<u>intrakutan</u>		2	2				2	2	2		2	2
auf	Penicillin	-	-				-	-	-		+++	++
und	Novocain	++	+				++	+++	-		-	++
<u>Vergleichstests</u>												
<u>intrakutan</u>					2	2						
auf	Penicillin				++	-						
und	Novocain				-	-						
<u>intramuköse</u>					2	2		2	2		2	
auf	Penicillin				++	-		-	-		+++	
und	Novocain				-	-		+++	-		-	

Zeichenerklärung: - = negative Reaktion
 +++ = positive Sofortreaktion nach 20 Minuten
 ++ = positive Reaktion nach 24 Stunden
 + = positive Reaktion nach 48 Stunden

Tab. IX: Ergebnisse unserer Testuntersuchungen:

Gesamtzahl getesteter		in den Probandengruppen		
		I	II	III
Patienten	339	70	226	43
davon zeigten positive Reaktionen	12	-	2	10
und zwar auf				
Procain-Penicillin	12	-	2	10
Penicillin allein	5	-	-	5
Novocain allein	4	-	2	2
Penicillin und Novocain	3	-	-	3

Tab. X: Übersicht über Zahl und Art der bei den Patienten mit positiven Testreaktionen vorgenommenen Einzeltestierungen und über die beobachteten Reaktionsgrade:

Patienten mit positiven Reaktionen	M.	L.	A.	B.	G.	K.	I.	C.	F.	H.	E.	D.
Zahl der Einzeluntersuchungen	3	3	7	9	3	4	7	6	2	7	4	3
davon												
Skarifikationstests			1	2	1	1	1	1	1	1	1	
auf Procain				-								
-Penicillin			++	++	+++	-	-	-	-	-	-	

III. DIE PRAKTISCHE BEDEUTUNG DER PENICILLIN- ALLERGIE FÜR DIE THERAPIE IN DER ZAHNÄRZTLICHEN PRAXIS

A) DISKUSSION DER ERZIELTEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Bei unseren Patientenbefragungen und Testuntersuchungen mußten wir die Feststellung machen, daß dem Faktor Allergie auch für die Penicillin-Therapie in der zahnärztlichen Praxis eine Bedeutung zukommt, die nicht unterschätzt werden darf.

Zur besseren Darstellung der vorgefundenen Verhältnisse soll im Folgenden zuerst noch einmal eine tabellarische Übersicht über die zu diskutierenden Untersuchungsergebnisse gegeben werden.

1.) Tabellarische Wiedergabe unserer Untersuchungsergebnisse

Tab. VIII: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unserer anamnestischen Erhebungen:

Gesamtzahl der be- fragten Patienten	3500	Anteile a.d. Gesamtzahl der Patienten	Anteile a.d. Zahl belaste- ter Patienten
davon belastet	603	17,23 %	
und zwar durch die Momente:			
1. frühere Penicil- lin-Behandlungen	185	5,29 %	30,68 %
2. anderw. Medika- mentenallergien	5	0,14 %	0,82 %
3. pers. oder fam. allerg. Diathese	31	0,89 %	5,1 %
4. Pilzinfektionen	382	10,91 %	63,3 %

helle Pustel, umgeben von einem blassen und einem geröteten Hof, wobei der letztere etwas erhaben schien. Subjektiv wurde nur "ganz leichtes Jucken" empfunden. Die Testfeldreaktionen verschlimmerten sich trotz der zahlreichen Applikationen nicht und waren jedesmal nach 48 Stunden nicht mehr zu sehen.

Im Juli 1958 konsultierte uns die 35-jährige Patientin E. wegen einer Stomatitis, einer ödematösen Schwellung beider Gesichtshälften und einem Erythem des Mundbereiches. Anamnestisch wurden zahlreiche Penicillin-Gaben in Form von "Halspastillen" wegen "häufiger Mandelentzündungen" seit 1951 in Erfahrung gebracht, von denen die letzten erst vor 3 Tagen genommen worden waren.

Durch die Tests nach Gruppe III konnte erwiesen werden, daß die Erscheinungen penicillin-allergischer Natur waren. Außerdem wurde durch die Differenzierungstests eine Novocain-Allergie ermittelt.

Frühere allergische Reaktionen gegen Penicillin oder andere Medikamente, persönliche oder familiäre allerg. Diathese sowie Haut- oder Pilzkrankheiten waren der Patientin nicht bekannt.

Objektiv reagierte die Schleimhaut auf den Procain-Penicillin-Test mit einer umfangreichen Rötung der gesamten Umschlagsfalte von 17 bis 77 und leichter Schwellung der rechten Wange, subjektiv mit Schmerzen an der Injektionsstelle.

Die Patientin D., eine Krankenschwester im Alter von 32 Jahren, erklärte, während ihrer Pflgetätigkeit häufig an hartnäckigen "Ekzemen" an den Händen und Unterarmen erkrankt zu sein, die sie auf eine Überempfindlichkeit gegenüber Novocain und Desinfektionsmitteln zurückführte. Ob Penicillin auch zu den schuldigen Substanzen gehörte, konnte nicht sicher bejaht werden, doch wurde bestätigt, daß sie häufig mit Penicillin-Präparaten gearbeitet habe. Anderweitige Allergien sowie Pilzkrankheiten wurden verneint.

Die zur Klärung der Reaktionslage vorgenommenen Epidermaltests hatten nach 24 Stunden sowohl auf Procain-Penicillin wie auch auf Penicillin und Novocain angesprochen. Außerdem zeigte sich auch im Testfeld des NaCl eine leichte Rötung.

Bei der nach Sanierung der Mundhöhle vorgenommenen intramukösen Testung nach den Richtlinien für Gruppe III fiel die Probe auf Procain-Penicillin nach 24 Stunden positiv aus. Objektiv erstreckte sich eine leichte Rötung in der Umschlagsfalte von $\overline{27}$ nach $\overline{47}$ und hatte in diesem Bereiche auch auf die Gingiva übergegriffen. Subjektive Beschwerden bestanden keine. Die nach einer Woche angestellten Differenzierungstests waren negativ, ebenso die intramukösen Vergleichstests.

Die 47-jährige Patientin F. hatte im Jahre 1955 "Penicillin-Pastillen" wegen einer "Halsentzündung" und im Jahre 1956 Penicillin-Injektionen wegen mehrerer bei einem Verkehrsunfall erlittener Verletzungen bekommen und "ausgezeichnet" vertragen. Die Fragen nach allergischen Erscheinungen und Pilzerkrankungen wurden verneinend beantwortet.

Während der Kutantest negativ blieb, imponierte der intramuköse Test mit Procain-Penicillin durch eine außerordentlich starke Reaktion des Orbital-Bereiches mit Lidödem, Conjunktivitis und Ödem der rechten Gesichtshälfte. Als die Patientin daraufhin ihren Augenarzt aufsuchte, wurde offenbar, daß vor einem halben Jahr - im Februar 1958 - bereits eine wiederholte Conjunktivitisbehandlung mit Penicillin-Augentropfen von einer allergischen Reaktion mit Lidödem und Schwellung der gesamten rechten Gesichtshälfte gefolgt gewesen und von der Patientin aber als eine Begleiterscheinung ihrer Augenerkrankung angesehen worden waren. In der Umschlagsfalte war eine rot-bläuliche Verfärbung etwa von $\overline{27}$ bis $\overline{67}$ feststellbar, und eine Rötung griff auf die Wangenschleimhaut über. Schmerzen wurden lediglich bei Druck auf die Injektionsstelle empfunden.

Auf Grund der Anamnese und des Testergebnisses dürfte die Diagnose Penicillin-Allergie als gesichert anzusehen sein. Ob auch eine Procain-Allergie bestand, konnte leider nicht geklärt werden.

Der Bergarbeiter H., ein Mann von 33 Jahren, erklärte, 5 Monate zuvor - im Mai 1957 - wegen mehrerer infizierter Unfallverletzungen mit "Penicillin-Spritzen" behandelt worden zu sein. Nachwirkungen irgendwelcher Art waren ihm nicht bekannt. Allergische Zustände persönlicher oder familiärer Art wurden ebenfalls verneint, jedoch bestätigte er, seit mehreren Jahren an "Fußpilz" zu leiden.

Die positiven Sofortreaktionen auf die intrakutanen und intramukösen Tests weisen auf eine ernste Überempfindlichkeit gegen Penicillin hin. An den Teststellen sowohl der Haut wie auch der Schleimhaut sahen wir eine kleine

3/ bis 4/ - zu verändern.

Die Patientin I., 43 Jahre alt, gab an, keine zahnärztlichen Injektionen vertragen zu können, da ihr vor einem halben Jahr nach einer solchen "schlecht geworden" sei und sie hinterher "furchtbare Schmerzen" an den Injektionsstellen und 14 Tage lang "ein ganz dickes Gesicht" gehabt habe. Andere allergische oder mykotische Erkrankungen waren ihr, auch betreffs der Familienangehörigen, nicht bekannt. Eine Penicillin-Behandlung war ihres Wissens noch nie erfolgt.

Die Testergebnisse sprachen für eine Novocain-Allergie. Die objektiven Befunde der intrakutanen wie intramukösen Testierungen zeigten an den Injektionsstellen kleine pustelförmige Erhebungen, die an den intramukösen Testfeldern größer waren als an den intrakutanen. Die Bläschen selbst erschienen hell, während die Haut bzw. Schleimhaut ringsherum stark gerötet waren.

Subjektiv empfand die Patientin einen "leichten ziehenden Schmerz" und mäßigen Juckreiz, der "beim Kratzen sofort in Schmerzhaftigkeit" umschlug.

Der 38-jährige Bergmann C. hatte uns im Dezember 1957 wegen einer sehr schmerzhaften Stomatitis ulcerosa in der Praxis konsultiert. Auf Befragen gab er an, noch nie Penicillin erhalten zu haben, wohl aber an einer hartnäckigen Fußpilzerkrankung zu leiden. Persönliche wie familiäre allergische Diathese sowie Überempfindlichkeit gegen andere Medikamente waren ihm unbekannt. Da wegen des hohen Fiebers und des recht schlechten Allgemeinzustandes eine Penicillin-Behandlung indiziert schien, wurde ein Intrakutantest nach Gruppe II zur Ermittlung einer eventuell durch die Mykose entstandenen Idiosynkrasie vorgenommen. Da der Test jedoch negativ ausfiel, wurden 1 000 000 E. Sulfa-Oratren (Bayer) verordnet, die auch gut vertragen wurden. Die Stomatitis sprach ausgezeichnet an und war nach etwa 10 Tagen bis auf eine marginale Gingivitis zurückgegangen. Dem Patienten wurde geraten, gleich nach den Weihnachtsfeiertagen eine gründliche Sanierung seines sehr defekten Gebisses vornehmen zu lassen. Anfang Januar suchte der Patient wegen eines Unterkieferabszesses, ausgehend von den Wurzelresten des 77, samstags nachts den Sonntagsdienst auf, wo ihm auf eigenen Wunsch wiederum 10 Tabletten Sulfa-Oratren verschrieben wurden. Dienstags berichtete der Patient uns jedoch in der Sprechstunde, daß ihm dieses Mittel diesmal "nicht gut bekommen" sei, da er 2 Tage lang "einen starken Durchfall" bekommen habe und zwar etwa 1 Stunde nach gleichzeitiger Einnahme von 3 Tabletten.

selber mit "Furunkeln" zu tun hätten. Darüber hinaus litt die Patientin seit Jahren an einer Nagelmykose der Hände und Füße. Von zwei früheren Penicillin-Behandlungen, beide zur Therapie von "Furunkulosen" (Juli 1957 und Februar 1958), war die letztere von einer Dermatitis bullosa (Mitteilung des behandelnden Hausarztes) mit wochenlangem Krankenlager gefolgt. Eine im Juni 1956 verabreichte Novocain-Injektion zur Anästhesie bei der Entfernung einer Warze am Unterarm war mit einer schweren Dermatitis medikamentosa der gesamten Extremität mit Ausbildung mehrerer Abszesse - deren Narben noch sichtbar waren - beantwortet worden.

Die Reaktionen auf den ersten Skarifikationstest beschränkten sich auf eine pustulöse Erhöhung rund um den Hautritz, einen erythematös geröteten Hof rund um das Testfeld und mäßigen Juckreiz. Nach 2 Tagen waren sie ohne unser Zutun wieder verschwunden.

Nach den Differentierungstests breitete sich jedoch eine intensivere Rötung schnell über beide Unterarme aus, die Applikationsorte erschienen deutlich geschwollen und strahlten heftiges Jucken aus. Am nächsten Tage war es zum Aufschießen kleiner heller Bläschen rund um das Testfeld des rechten Armes gekommen und der Juckreiz hatte sich verstärkt. Wir rieten der Patientin, sicherheitshalber einen Dermatologen zu konsultieren. Als sie sich eine Woche später wieder vorstellte, waren die Erscheinungen praktisch abgeheilt.

Der Patient K., ein 58-jähriger Arbeiter, gab zu Protokoll, vor 5, 4 und 2 Jahren in der sowjetisch besetzten Zone mehrere Kuren zur Behandlung seines "Rheumas" mitgemacht zu haben und erklärte, bei der letzten seien ihm alle Zähne bis auf die $\overline{3/3}$ extrahiert worden. Diese Therapie sei ihm jedoch so schlecht bekommen, daß er "wochenlang mit geschwollenen Gelenken steif zu Bett gelegen" habe. Sonstige allergische Zustände persönlicher oder familiärer Art, wie auch frühere oder augenblicklich bestehende Pilzinfektionen wurden verneint. Penicillin war dem Patienten seines Wissens noch nie verabreicht worden. Auf den Namen des zur Behandlung des Rheumas benutzten Präparates konnte er sich nicht mehr entsinnen. Durch die positiven Testreaktionen wurde der Verdacht auf eine Novocain-Allergie bestätigt.

Objektiv erschienen die Teststellen wenig gerötet mit einer zentralen Abblassung. Bei der Palpation glaubten wir eine leichte Verhärtung feststellen zu können. Subjektiv bestanden keine Beschwerden. An der Mundschleimhaut blieb die Reaktion 9 Tage lang sichtbar, ohne ihre Ausdehnung - etwa von

selfieber" gehabt. Zur übrigen Anamnese erklärte die Patientin, an "Asthma", "Heuschnupfen" und "Priemelfieber" zu leiden und als Kind auch häufig mit "Ekzemen" zu tun gehabt zu haben. Pilzinfektionen wurden verneint, doch erklärte die Patientin, vor 5 Jahren eine "seltene" Hautkrankheit gehabt zu haben, auf deren Namen sie sich aber nicht mehr besinnen könne. Überempfindlichkeitsreaktionen nach Einnahme anderweitiger Medikamente waren der Patientin ebenfalls unbekannt.

Auf Grund dieser Anamnese und da uns eine Penicillin-Behandlung des Abszesses angezeigt schien, wurde ein Kratztest mit Procain-Penicillin und nach negativem Ausfall desselben 24 Stunden später ein Intrakutantest mit dem gleichen Präparat vorgenommen. Nachdem auch dieser keine Sofortreaktion gezeigt hatte, wurden zur Behandlung des sehr bösartig aussehenden Abszesses verordnet: 2 000 000 E. Penicillin oral (Oratren-Bayer) in Dosen von 100 000 E. alle 4 Stunden und der Patientin eingeschärft, selbst auf das Auftreten eventueller Überempfindlichkeitssymptome zu achten und gegebenenfalls das gleichzeitig mitverordnete Antihistaminicum (Allercur-Schering) zu nehmen und uns sofort aufzusuchen. Es traten jedoch weder während der Abszessbehandlung noch während der anschließenden etwa 10 Tage dauernden Gingivitisbehandlung irgendwelche Komplikationen auf, und die Patientin versicherte, das Penicillin "sehr gut" vertragen zu haben. Nachdem die beiden 1/1 extrahiert, und die sehr stark blutenden Wunden mit 4 Gelastypytamppons - von denen jeder unter anderem 5 000 E. Procain-Penicillin-G enthält - versorgt worden waren, suchte uns die Patientin am folgenden Tage wieder auf und wies eine Urtikaria im Gesicht, am Oberkörper und den Armen vor. Außerdem klagte sie über Juckreiz, "Herzbeschwerden" und "Kopfschmerzen". Die Erscheinungen ließen jedoch nach Verordnung von Allercur (Schering) und Ca-Injektionen innerhalb von 3 Tagen völlig nach. 14 Tage später konnte, nachdem zuerst eine Novocain-Allergie angenommen worden war, durch Skarifikationstests die Diagnose Penicillin-Allergie gesichert werden.

Als objektiver Testbefund zeigte sich nun wieder am nächsten Tage ein Aufblühen der Urtikaria an den Unterarmen, subjektiv war jedoch nur geringfügiger Juckreiz empfunden worden. Die Erscheinungen waren bei einer Therapie mit Allercur nach 2 Tagen völlig verschwunden.

Auch die 22-jährige Patientin G. hatte angegeben, an "Asthma", "Heuschnupfen" und Überempfindlichkeit gegen Priemeln zu leiden. Außerdem erklärte sie, daß ihr Vater sowie zwei Brüder häufig mit Hautausschlägen und sie

handlung mit "Penicillin-Lutschtabletten" keine Anhaltspunkte. Der sehr lückenhafte Zustand des Gebisses allerdings ließ frühere häufige Novocain-Injektionen wahrscheinlich erscheinen.

Der 47-jährige Schreinermeister A. hatte sich im Januar 1956 eine Beinverletzung zugezogen, die sich "entzündete". Die Wunde wurde darauf hin mit "Penicillin-Puder" und "-Salbe" behandelt, heilte jedoch nicht ab. Nach einer Behandlungsdauer von etwa 3 Wochen breitete sich von der Wunde ausgehend unter starkem Juckreiz ein "Ekzem" über den gesamten Unterschenkel aus, das jedoch nach Absetzen des Penicillins binnen 4 Tagen von selbst wieder verschwand. Die Wundheilung machte nun gute Fortschritte.

Der gleiche Patient litt im Februar an einer "Angina", zu deren Behandlung ihm vom Hausarzt "penicillin-haltige Pastillen" verordnet wurden. Nach der 4. Pastille trat eine "Schwellung des Rachens mit Schluckbeschwerden, Kratzen im Hals und Husten- und Brechreiz" auf. Da der Patient auf Grund seiner Erfahrungen vom Vorjahr das Medikament sofort absetzte, bildeten sich die Beschwerden binnen 2 Tagen restlos zurück.

Der objektive Befund ergab an den Orten der Skarifikationstests auf Procain-Penicillin und Penicillin nach 24 Stunden eine erythematöse Rötung etwa in der Größe eines Fünf-Mark-Stückes, das Testfeld schien leicht erhaben und wärmer als seine Umgebung.

Subjektiv wurde "lästiges Jucken" und "Hitze" empfunden.

Der objektive Befund nach den 5 Monaten später angestellten Vergleichstests entsprach am intrakutanen Testfeld dem des Skarifikationstests, am intramuskösen Injektionsort zeigte sich eine Rötung der Wangenschleimhaut und der Gingiva etwa von $\frac{2}{7}$ bis $\frac{5}{7}$.

Subjektiv wurde auch jetzt an beiden Applikationsorten Juckreiz empfunden, außerdem hatte der Patient das Gefühl, als sei die rechte Hälfte der Unterlippe leicht geschwollen, was aber objektiv nicht bemerkbar war.

Die Patientin B., im Alter von 43 Jahren, kam wegen eines akuten Oberkieferabszesses, ausgehend von $\overline{7.1}$ (Stiftkronen), im Dezember 1957 zu uns in Behandlung. Bei Erhebung der Anamnese teilte sie uns mit, im Sommer 1955 wegen einer "schlimmen Grippe" mehrere Penicillin-Injektionen in zweitägigen Abständen erhalten zu haben. Anschließend sei sie unter starkem Juckreiz "am ganzen Körper bunt" geworden und habe "Nes-

Bei einer weiteren Patientin (D.) wurden, da laut Anamnese ein berufliches Kontaktekzem bestand, lediglich Epidermaltests vorgenommen, die sowohl für Procain-Penicillin, wie auch auf Penicillin und Novocain nach 24 Stunden deutlich positiv ausfielen.

(Vergl. Tab. X, S. 75)

E) KRANKENGESCHICHTEN DER PATIENTEN MIT POSITIVEN TESTREAKTIONEN

Die anamnestischen Erhebungen hatten bei den Probanden mit positiven Testreaktionen folgende Anhaltspunkte geboten, die Aufschlüsse für die Entwicklung der Arzneimittelallergien dieser Personen geben konnten.

Die nach den Richtlinien für die Probandengruppe II getestete 28-jährige Patientin M. hatte erklärt, keine Perlonwäsche tragen zu können, da sie nach etwa 2 bis 3 Stunden "furchtbares Hautjucken" mit "roten Flecken" bekomme. Andere allergische Erscheinungen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen nach Zufuhr irgendwelcher Medikamente waren der Patientin nicht bekannt. Penicillin hatte sie ihres Wissens noch nie, Novocain zum mindesten in den letzten 5 Jahren nicht mehr bekommen, worauf auch der Status des Gebisses hinwies. Frühere oder momentane Hautkrankheiten einschließlich Pilzinfektionen wurden verneint.

Der objektive Befund nach intramuköser Testung mit Procain-Penicillin ergab nach 24 Stunden eine deutliche Rötung der Schleimhaut, die sich in der Umschlagfalte von $\overline{17}$ nach $\overline{37}$ und von der Wange etwa in Höhe der Okklusions-ebene bis zum Zahnfleischsaum erstreckte. Die Außenhaut zeigte ebenfalls eine leichte Rötung analog der Lage des Testfeldes.

An subjektiven Beschwerden gab die Patientin "leichtes Jucken des Zahnfleisches", "Brennen" der Wangenschleimhaut und "Hitzegefühl" in der Wange an. Die Erscheinungen waren nach 2 Tagen wieder verschwunden.

Bei der 35-jährigen Patientin L. war der objektive Befund wesentlich geringer. Eine leichte Rötung erstreckte sich lediglich in der Umschlagfalte von $\overline{2}$ nach $\overline{4}$, ohne auf die Wangenschleimhaut oder Gingiva überzutreten. Subjektiv wurde lediglich ein "leichtes wundes Gefühl" empfunden. Die Anamnese bot außer einer vor etwa 2 Jahren reaktionslos vertragenen Be-

Unter den 50 Probanden der Gruppe III stimmten 43 den angeratenen Untersuchungen zu.

Bei 42 Personen wurden zuerst Skarifikationstests mit Procain-Penicillin durchgeführt, die von den Probanden A. und B. mit verzögerten Reaktionen nach jeweils 24 Stunden, von der Patientin G. jedoch mit einer Sofortreaktion nach 15 Minuten beantwortet wurden. Die etwa eine Woche später angestellten Differentierungsproben nach der Skarifikationsmethode ergaben bei A. und B. negative Ergebnisse für Novocain, für Penicillin jedoch verzögerte positive Reaktionen nach 24 Stunden. Die Patientin G. reagierte dagegen stark positiv auf Penicillin schon nach 15 Minuten und auf Novocain nach 20 Minuten.

Die bei dem Patienten A. etwa 5 und der Patientin B. etwa 12 Monate später vorgenommenen intrakutanen und intramukösen Vergleichstests waren bei dem ersteren nach 24 Stunden verzögert positiv für Penicillin, bei der letzteren jedoch sämtlich negativ.

Bei den übrigen 39 Personen, deren Skarifikationstests negativ ausgefallen, wurden nach Verlauf etwa einer Woche weitere Testierungen mit Procain-Penicillin, jedoch diesmal bei 8 Probanden zuerst intrakutan und acht Tage später intramukös und bei den übrigen 31 nur nach der intramukösen Methode vorgenommen. Dieses Mal reagierten 6 Personen mit positiven Erscheinungen und zwar H. und E. mit Sofortreaktionen nach 20 und 10 Minuten, I., C. und F. mit verzögerten Reaktionen nach 24 Stunden und K. mit einer verzögerten Reaktion nach 48 Stunden.

Die Differentierungstests wurden bei dieser Personengruppe nach der intrakutanen Methodik angestellt und waren bei K. für Penicillin negativ, für Novocain jedoch diesmal nach 24 Stunden positiv, bei I. ebenfalls für Penicillin negativ für Novocain jedoch unmittelbar und zwar nach 20 Minuten positiv und bei C. beide negativ. Bei dem Patienten H. war eine positive Sofortreaktion nur für Penicillin nach 20 Minuten und bei der Patientin E. verzögerte Reaktionen auf Penicillin und Novocain nach 24 Stunden feststellbar. Bei der Patientin F. konnten keine Differentierungstests vorgenommen werden, da sie zum vereinbarten Termin nicht mehr erschien.

Bei den Patienten H., I. und C. konnten Vergleichstests mit Novocain und Penicillin an der Mundschleimhaut gemacht werden und zeigten hier die gleichen Ergebnisse wie an der Außenhaut.

D) ERGEBNISSE UNSERER TESTUNTERSUCHUNGEN

Von den 75 Probanden der Gruppe I konnten 70 mit Procain-Penicillin getestet werden, während 5 eine solche Untersuchung ablehnten, oder zum verabredeten Termin nicht wiedererschieden.

Von den ersteren wurden 7 Personen durch vergleichende Testierungen nach der intrakutanen und intramukösen Methodik untersucht und 27 nur durch solche an der Mundschleimhaut. Bei 36 Patienten waren auf Grund der schlechten Mundverhältnisse nur Intrakutantests möglich.

Die Ergebnisse fielen bei allen Patienten negativ aus, so daß keine Differenzierungstests vorgenommen zu werden brauchten. Auch wurden keine als unspezifische Reizreaktionen zu beurteilenden Erscheinungen z. B. an den Testfeldern der physiologischen NaCl-Lösung gesehen.

Die nun erfolgten Penicillin-Behandlungen mittels oraler Medikationen - wir verordneten in 64 Fällen "Oratren" (Bayer) und in 6 Fällen "Sulfa-Oratren" (Bayer) in einer Dosierung von mindestens 1 000 000 E. (10 Tabletten) bis höchstens 2 000 000 E. (20 Tabletten) - wurden von allen Patienten reaktionslos getragen.

Bei 62 dieser Probanden und 11 Patienten aus Gruppe II, die ebenfalls von uns mit Penicillin behandelt worden waren, konnten nach Abschluß der Therapie und erfolgter Sanierung der Mundhöhle nochmals intramuköse Kontrolltests mit Penicillin angestellt werden. Auch dieses Mal zeigten sich keinerlei allergische Reaktionen.

Von den zur Gruppe II zu zählenden 253 Patienten unterzogen sich 226 den angeratenen Testuntersuchungen mit Procain-Penicillin.

Diese wurden bei 44 Probanden intrakutan und bei 182 intramukös vorgenommen. Von den letzteren erlaubten 24 auch intrakutane Vergleichstests.

In dieser Gruppe beantworteten 2 Patientinnen (M. und L.) die intramukösen Proben mit verzögerten Reaktionen nach 48 Stunden.

Die jeweils nach Verlauf etwa einer Woche zur Klärung der Befunde angeschlossenen intrakutanen Differenzierungstests fielen bei der Patientin M. für Novocain nun schon nach 24 Stunden und bei der Patientin L. ebenfalls für Novocain aber erst nach 48 Stunden positiv aus, während die Penicillin-Tests in beiden Fällen negativ blieben.

E./ccm enthaltenden Procain-Penicillin-Suspensionen gewählt. Bei positivem Ausfall kam für die Differenzierungstests ebenfalls die Skarifikationsmethode mit der Penicillin-Lösung von 10 000 E./ccm und der 2 %-igen Novocain-Lösung zur Anwendung, während bei negativen Ergebnissen intramukös oder intrakutan mit 0,02 ccm des Procain-Penicillin-Präparates mit 5 000 E./ccm weitergetestet wurde. Bei diesen Patienten wurden auch Differenzierungstests intrakutan vorgenommen und zwar mit 0,02 ccm der Penicillin-Lösung mit 5 000 E./ccm und der 2 %-igen Novocain-Lösung.

Vergleichstests wurden in allen Fällen mit der gleichen Dosierung, doch mit anderer Methodik derart durchgeführt, daß zum Beispiel die Ergebnisse von Intrakutantests durch intramuköse Injektionen nachgeprüft wurden.

Epidermaltests wurden nur bei einer Patientin vorgenommen. Hier wählten wir für die Procain-Penicillin- und Penicillin-Präparate eine Konzentration von 100 000 E./ccm und für die Novocain-Lösung eine solche von wiederum 2%.

Die erste Inspektion des Testfeldes erfolgte im allgemeinen nach 20 Minuten, während derer die Patienten im Wartezimmer Platz nahmen. Die Probanden der Gruppe III verblieben jedoch im zweiten Behandlungsstuhl, damit bei etwaigem Auftreten von Komplikationen sofort eingegriffen werden konnte. Hier wurde die erste Nachschau schon nach 10 Minuten und eine zweite nach 20 Minuten gehalten. Weitere Inspektionen zur Diagnostik von Spätreaktionen wurden in allen Fällen nach 24 und 48 Stunden vorgenommen. Waren bis zu diesem Zeitpunkt keine Reaktionen aufgetreten, wurden die nächsten Tests angeschlossen, bzw. die Testierungen eingestellt.

Patienten, die sich freitags oder samstags einer Testuntersuchung unterzogen hatten, wurden ermahnt, übers Wochenende sorgfältig auf eventuell auftretende Reaktionen zu achten und notfalls uns oder den Sonntagsdienst aufzusuchen, auf jeden Fall aber sich des Montags gleich vorzustellen. Probanden der Gruppe III wurden nur des Vormittags und nie zum Wochenende getestet.

Da zu Anfang der Testuntersuchungen erst einmal festgestellt werden mußte, ob die Mundschleimhaut überhaupt für eine solche Testierung geeignet sei, wurde in den Monaten Oktober und November 1957 bei allen in Frage kommenden Patienten sowohl intrakutan wie auch intramukös getestet und die Ergebnisse mit einander verglichen. Später wurde dieses Verfahren nur dann angewandt, wenn eine Reaktion unklar ausfiel.

3.) Die Systematik unserer Testuntersuchungen

Entsprechend den unterschiedlichen Belastungsgraden in den drei Probandengruppen wurden die Methoden wie auch die Konzentrationen der Testlösungen variiert wie folgt:

Da bei den Probanden der Gruppe I auf Grund der in allen Punkten negativen Anamnesen keine schwerwiegenden Reaktionen zu befürchten waren, wurden die Testierungen gleich intramukös bzw. intrakutan vorgenommen. Bei Auftreten heftiger positiver Reaktionen sollten die Differentierungstests nach der Skarifikationsmethode, in weniger deutlichen Fällen nach der Injektionsmethode erfolgen. Nach Abschluß der Penicillin-Behandlung wurden nochmals intramuköse bzw. intrakutane Tests mit reinem Penicillin angestellt. Durch diese Kontrolluntersuchungen sollte festgestellt werden, ob eventuell nun eine Sensibilisierung eingetreten sei.

Die Dosierung betrug für die intramukösen bzw. intrakutanen Erstinjektionen 0,02 ccm einer Procain-Penicillin-Lösung von 10 000 E./ccm. Für die Differentialdiagnose wurden eine 2 %-ige Novocain-Lösung und eine Penicillin-Suspension mit 10 000 E./ccm für die Skarifikationstests und eine solche mit 5 000 E./ccm für die Injektionstests vorgesehen. Die Kontrolltests wurden ebenfalls mit einer Penicillin-Lösung mit 10 000 E./ccm angestellt.

Auch bei den zur Gruppe II zu zählenden Probanden wurden als Erstuntersuchungen intramuköse bzw. intrakutane Tests vorgenommen, jedoch hier mit 0,02 ccm einer Procain-Penicillin-Suspension mit 5 000 E./ccm. Für die Differentialdiagnostik waren die gleichen Methoden und Konzentrationen wie bei den Probanden aus Gruppe I vorgesehen.

Da die Möglichkeit bestand, daß zur Gruppe III zu rechnende Probanden so stark sensibilisiert waren, daß selbst die Testinjektionen ernste Komplikationen zeitigen konnten, wurden hier zuerst Skarifikationstests mit der 10 000

Penicillin und Procain die der rechten und für Penicillin und die physiologische Kochsalzlösung die der linken Extremität.

Nach gründlicher Reinigung der Haut mit Äther wurden für die Intrakutan-tests mit einer Tuberkulinspritze Hautquaddeln gesetzt, für die Kutantests ein Tropfen der Testlösung mittels eines sterilen Wattebausches in einen etwa 5 mm langen Hautritz eingerieben. Zum Schutze gegen Scheuereffekte wurden die Testfelder mit Wundpflaster abgedeckt.

Zur Anstellung der epidermalen Diagnostik wurden sterile mit der Testlösung getränkte Leinenläppchen von 2 x 2 cm Kantenlänge auf die wie oben gereinigte Haut verbracht und mit Heftpflaster befestigt.

c) Das intramuköse Testverfahren zur Diagnostik der Penicillin-Allergie an der Mundschleimhaut

Da Testuntersuchungen an der Außenhaut in der zahnärztlichen Praxis für Patient wie Zahnarzt ungewohnt und zeitraubend sind und daher nur ungern erlaubt bzw. vorgenommen werden, haben wir den Versuch gemacht, durch eine Modifizierung der intrakutanen Methodik das Testfeld in das eigentliche Gebiet des Zahnarztes zu verlegen, indem wir die Testsubstanzen in die Schleimhaut des Mundvorhofes injizierten. Als Applikationsort wählten wir die Umschlagsfalte neben den unteren Eckzähnen, da hier das Testfeld am besten auszuleuchten und zu übersehen ist.

Grundsätzlich wurde so verfahren, daß nach relativer Trockenlegung analog zu den anderen Testverfahren auf Procain-Penicillin und Procain rechts, auf Penicillin und physiologische Kochsalzlösung links getestet wurde. Wenn notwendig, wurde vorher eine Sanierung mindestens der nächsten Umgebung mit Zahnsteinentfernung, Gingivitisbehandlung etc. vorgenommen, um Fehldeutungen durch entzündliche Einflüsse von seiten der Schleimhaut möglichst zu vermeiden.

Aus dem gleichen Grunde wurde bei Patienten, die massivere pathologische Verhältnisse oder Druck- oder Scheuerstellen von Prothesenrändern in näherer Umgebung des Testfeldes aufwiesen, die intramuköse Methodik nicht angewandt, sondern intrakutan getestet.

Bei allen zur Gruppe III zu zählenden Probanden wurde sicherheitshalber zuerst ein Skarifikationstest angestellt und erst nach negativem Ausfall desselben intramukös injiziert.

a) Indikationsstellung für die verschiedenen Testverfahren

Als das erfolgssicherste Verfahren zur Diagnostik einer Penicillin-Allergie gilt die Anstellung eines Intrakutantests durch Injektion einer geringen Menge des verdünnten, aber sonst unveränderten Präparates mit einer Tuberkulinspritze in die Außenhaut. Ein unmittelbar positiver Ausfall muß als Zeichen für eine hochgradige Überempfindlichkeit gewertet werden. Verzögert - nach 24 oder 48 Stunden - auftretende Reaktionen deuten ebenfalls auf eine Überempfindlichkeit, jedoch mit meist wesentlich günstigerer Prognose hin.

Während im ersteren Falle wegen der bestehenden Schockgefahr auf eine Penicillin-Behandlung immer verzichtet werden muß, kann im letzteren der Nutzen der Therapie gegenüber den Schäden durch eventuelle allergische Komplikationen abgewogen werden.

Der Indikationsbereich des Intrakutantests sollte, wenn es sich um eine Ersttestierung handelt, auf solche Patienten beschränkt werden, deren Anamnese keine penicillin-allergischen Reaktionen oder anderweitigen Arzneimittelallergien, keine ernstere allergische Diathese, keine gehäuften früheren Penicillin-Behandlungen und kein Zusammentreffen mehrerer Belastungsmomente ergab, da bei hochgradig sensibilisierten Personen auch schon die Injektion der Testlösung fatale Komplikationen zeitigen kann (72, 75, 99).

Bei solchen Patienten empfiehlt es sich, die weniger riskante kutane Diagnostik (Skarifikationstest) vorzuschicken und erst nach eindeutig negativem Ausfall die Intrakutanprobe folgen zu lassen.

Der Indikationsbereich des Skarifikationstests erstreckt sich demnach auf alle Personen, deren Anamnese schwerwiegende Belastungsmomente enthielt und eine ernste Sensibilisierung vermuten läßt.

Ein Epidermaltest (Läppchentest) hat nur in solchen Fällen diagnostischen Wert, in denen eine frühere Reaktion den Charakter einer Kontaktdermatitis hatte. Zur Austestung einer allgemeinen Überempfindlichkeit ist dieses Verfahren ungeeignet.

b) Die praktische Durchführung der Testierungen an der Außenhaut

Als Applikationsorte bei unseren intrakutanen, kutanen und epidermalen Testierungen wählten wir die volaren Seiten der Unterarme und zwar für Procain-

Für die praktische Durchführung der Testuntersuchungen standen die bereits oben erwähnten Hauttestverfahren zur Verfügung.

Darüberhinaus hatten wir uns jedoch vorgenommen, Möglichkeit und Zweckmäßigkeit einer Testdiagnostik an der Mundschleimhaut zu prüfen.

Um eine Gefährdung sensibilisierter Probanden durch die Testinjektionen möglichst zu vermeiden, wurden die Tests nach einem die unterschiedlichen Belastungsgrade der drei Probandengruppen berücksichtigendem System vorgenommen.

1.) Die Testsubstanzen

Als Testsubstanzen wurden handelsübliche moderne Präparate gewählt. Für die Untersuchungen auf Überempfindlichkeit gegenüber Procain-Penicillin-Präparaten wählten wir das "Präpacillin" (Grünenthal) (400 000 I. E. Procain-Penicillin in wässriger Suspension), für die Tests auf Penicillin das "Penicillin-Grünenthal" (Penicillin-G-Natrium, 200 000 I. E./ccm) und für die auf Procain das "Novocain-Hoechst" (2 %-ige Lösung). Alle drei Präparate wurden mit steriler physiologischer Kochsalzlösung bis zu den für die verschiedenen Tests benötigten Konzentrationen verdünnt.

Da bei Verwendung von Depotpräparaten, denen Procain als Resorptionsverzögerer zugesetzt ist, möglicherweise mit einer höheren Sensibilisierungsquote gerechnet werden muß, als bei einer solchen von reinen Penicillinen, wurde für die Ersttestierungen grundsätzlich das Procain-Penicillin-Präparat vorgesehen und ein Kontrolltest mit dem Verdünnungsmittel angestellt.

Im Falle einer positiven Reaktion wurde die Differentialdiagnose auf Penicillin- oder Novocain-Allergie durch gesonderte Tests mit den reinen Präparaten angestrebt. Bei zweifelhaften Ergebnissen sollten zur Sicherung der Diagnose Vergleichstests nach einer anderen Methodik unternommen werden.

2.) Die Testmethoden

Die Wahl der verschiedenen zur Verfügung stehenden Testmethoden wurde vornehmlich durch das Ergebnis der zuvor erhobenen Anamnese bestimmt.

allerg. Diathese		2				2
Pilzinfektionen		27				27
2. Anderweitige Medikamentenallergien	5		-	-		5
3. Allerg. Diathese	31		-	19		12
davon persönlich		24			13	11
familiär		7			6	1
Zusätzlich Pilzinfektionen		1				1
4. Pilzinfektionen	82		-	82		-
5. Indikationen f.e. Penicillin-Therapie (unbelastete Pers.)	75		75	-		-
Gesamtzahl des Probandenkreises	378					
Stärke der Probandengruppen			75	253		50

C) PRÄPARATE, METHODEN UND SYSTEMATIK UNSERER TESTUNTERSUCHUNGEN

Um zu ermitteln, wie hoch der Prozentsatz der gegenüber Penicillin-Präparaten allergisch reagierenden Patienten nun tatsächlich zu veranschlagen sei, sollten Testuntersuchungen vorgenommen werden.

Da weiterhin festgestellt werden sollte, ob eventuelle positive Reaktionen nach Applikation von Procain-Penicillin-Präparaten auf eine Überempfindlichkeit gegen die Penicillin- oder Procain-Komponente zurückzuführen seien, wurden für die Testierungen Procain-Penicillin-, Penicillin- und Procain-Präparate vorgesehen.

befürchten war. Darunter waren 5 Personen, die ein- (3) oder zweimalige (2) Überempfindlichkeitsreaktionen infolge früherer Penicillin-Applikationen erlebt hatten und in den Fällen B. und G. auch gruppenallergisch mit Asthma, Heuschnupfen, Priemelallergie und Neigung zu Ekzemen (B) und mit Asthma, Heuschnupfen, Priemelallergie und familiärer ekzematischer Allergie (G.) waren, wozu bei letzterer noch eine Novocain-Allergie und Pilzinfektion kamen. Ein weiterer dieser Patienten (C.) litt ebenfalls an einer Pilzinfektion. 5 Personen waren - abgesehen von der Patientin G. - gegen andere Medikamente allergisch, davon allein vier wahrscheinlich gegen Novocain und eine gegen Saridon. 3 Probanden hatten mehrmals Penicillin erhalten, von denen zwei auch pilzkrank waren, und 25 andere wiesen eine einmalige frühere Penicillin-Zufuhr und ebenfalls Mykosen auf.

11 weitere Personen hatten unter schwereren allergischen bzw. gruppenallergischen Zuständen zu leiden, und zwar drei unter Heuschnupfen, drei unter asthmatischen Anfällen, drei unter recht häufigen Ekzemen, einer unter Priemel- und Nahrungsmittelallergien und einer unter Heuschnupfen und Priemelallergie.

1 Patient mit einer Fußpilzerkrankung war auch durch ein familiäres Ekzem belastet.

Tab. VII: Übersicht über Art und Verteilung der Belastungsmomente in unserem Probandenkreis und den einzelnen Probandengruppen:

Als Belastungsmomente wurden ermittelt	bei Personen		eingeteilt in die Gruppen			
			I	II	III	
1. Frühere Penicillin- Behandlungen	185		-	152	33	
davon einmalige mehrmalige		177 8		152		25 8
Penicillin-allergische Reaktionen		5				5
Zusätzlich anderweitige Medi- kamentenallergien		1				1

B) BILDUNG DES PROBANDENKREISES

Es ergab sich demnach aus unseren anamnestischen Erhebungen im Laufe der Zeit ein Probandenkreis von insgesamt 678 Personen, die für eine Testuntersuchung in Frage kamen.

Bei 603 Patienten hatten sich Momente ergeben, die geeignet waren, im Falle einer Penicillin- oder Procain-Penicillin-Therapie den sensibilisatorischen Index des Medikamentes heraufzusetzen, während 75 Probanden lediglich auf Grund der Indikationen für eine Erstbehandlung mit Penicillin getestet werden sollten.

Der ursprüngliche Plan, alle Personen zu testen, deren Anamnese eine frühere oder augenblickliche Pilzinfektion ergeben hatte, mußte bei der großen Zahl der Fälle (insgesamt 412) aus zeitlichen Gründen aufgegeben werden. Berücksichtigung fanden solche Patienten auf jeden Fall, wenn eine anderweitige Belastung hinzukam oder eine Penicillin-Therapie geplant war, während bei den übrigen Pilzkranken eine Testierung nur dann vorgenommen wurde, wenn die Zeit es zuließ, was bei 82 dieser Patienten zutraf.

Da bei Vorliegen eines entsprechend hohen Sensibilisierungsgrades die Zufuhr selbst geringster Antigenmengen dem Patienten gefährlich werden kann, wurde eine Unterteilung des Probandenkreises in 3 Gruppen vorgesehen, um die Konzentrationen und Applikationsweisen der zuzuführenden Testsubstanzen gemäß den vorliegenden Belastungsgraden variieren zu können.

So umfaßte Gruppe I jene 75 Personen, bei denen Indikation für eine Penicillin-Behandlung gestellt wurde, ohne daß eine solche früher schon einmal vorgenommen worden war oder eine Medikamentenallergie, Pilzerkrankung oder allergische Diathese vorlagen. Diese Gruppe kann daher als Kontrollgruppe angesehen werden.

Der Gruppe II wurden alle Patienten, insgesamt 253, zugeteilt, bei denen eine geringfügige Belastung durch eines der obigen Momente angenommen werden konnte. Es waren dies 152 Personen, die früher schon einmal Penicillin bekommen und reaktionslos vertragen hatten, 82 Personen, die lediglich an einer Pilzerkrankung litten, 13 Patienten mit leichter allergischer Diathese wie Priemelallergie (8), Nahrungsmittelallergie (3), Überempfindlichkeit gegen Hausstaub (1) und solcher gegen Perlonkleidung (1) und 6 Probanden, deren Anamnese lediglich familiäre Allergien ergeben hatten.

Zur Gruppe III wurden schließlich die 50 Patienten zusammengefaßt, bei denen eine schwerwiegende Belastung durch eines oder mehrere Momente zu

in 5 Fällen nur an den Händen interdigital und unter den Nägeln und
in 3 Fällen nur in den Achselhöhlen.

Von dieser Patientengruppe hatten 29 schon einmal (25) oder des öfteren
(4) Penicillin bekommen, worauf 2 (C. und G.) mit Reaktionen geantwor-
tet hatten. 1 weitere Patientin beschrieb ein familiäres Ekzem, so daß ins-
gesamt 30 Pilzkranken auch anderweitige Belastungsmomente aufwiesen.

5.) Patienten mit Indikation für eine Penicillin-Therapie

Für eine Penicillin-Behandlung in unserer Praxis kamen innerhalb der 15 Mo-
nate insgesamt 93 Patienten in Frage.

Die Indikationen wurden gestellt:

in 39 Fällen zur Behandlung von	Abszessen,
" 37 " " " "	Dentitiden,
" 4 " " " "	infizierten Extraktionswunden
" 3 " " " "	Stomatitiden und
" 10 " " Erlangung eines	Streuschutzes bei Herdsanie-
	rungen.

Die Anamnesen ergaben, daß von diesen Personen 6 bereits früher mit Peni-
cillin behandelt worden waren, von denen 1 auch an einer Pilzkrankung
litt (H.) und 1 Allergikerin war (B.),

11 weitere ebenfalls Pilzinfektionen aufwiesen und
1 mit einer Priemelallergie zu tun hatte, während
75 keine belastenden Momente zu Protokoll gaben.

Eine Patientin (B.) hatte auch schon eine penicillin-allergische Reaktion ge-
zeigt.

1 Fall von Allergie gegen Hausstaub (pers.).

Offenbar gruppenallergische Zustände schilderten 4 Patienten, und zwar 2 Astmatiker (B. und G.), die angaben, auch an Heuschnupfen und Priemelallergie und im Falle B. auch persönlich an allergischen Ekzemen zu leiden, während die Patientin G. eine Ekzemenneigung bei ihren Geschwistern schilderte, 1 Heuschnupfenallergiker, der aussagte, auch an einer Priemelallergie und ein Priemelallergiker, der bejahte, auch an einer Nahrungsmittelallergie gegen Erdbeeren zu leiden.

Die Nahrungsmittelallergien bezogen sich in 2 Fällen auf Erdbeeren und in 2 Fällen auf Seefisch.

Die allergischen Ekzeme wurden in 2 Fällen durch "Waschmittel, Seifen und kosmetische Präparate", in 1 Falle durch "Ekel" hervorgerufen.

Eine Überempfindlichkeit gegen Hausstaub trat bei einer Patientin beim Reinigen von Matratzen, Federbetten, Polstermöbeln und Teppichen in Form von "starkem Schnupfen", "Husten- und Nießreiz", "Entzündungen an den Augenlidern" und "Hautjucken" auf.

Unter dieser Patientengruppe befanden sich 3 Personen, die auch Belastungen im Sinne der übrigen drei Fragenkomplexe aufwiesen. Dies waren 2 Gruppenallergiker (B. und G.), die beide bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicillin und G. auch solche auf Novocain erlebt hatten, wobei G. außerdem noch an einer Pilzkrankung litt und 1 Person mit allergischer Familienanamnese (Ekzem), die angab, an "Fußpilz" zu leiden.

4.) Patienten mit Hautkrankheiten, insbesondere Pilzinfektionen

Die Fragen nach früher durchgemachten oder noch bestehenden Hautkrankheiten wurden von insgesamt 412 Patienten positiv beantwortet, die alle samt Pilzkrankungen beschrieben. Davon gaben 26 Personen an, geheilt zu sein, 2 Patienten hatten außerdem an einer "Bartflechte" gelitten.

Lokalisiert waren die Pilzinfektionen

in 404 Fällen an den Füßen, besonders zwischen den Zehen und in 30 Fällen auch an den Händen zwischen den Fingern und unter den Nägeln,

G.: Dermatitis medikamentosa mit Abszedierungen (Mitteilung des behandelnden Hausarztes (118)) und

D.: "Ekzeme an den Händen und Unterarmen".

Als Saridon-Überempfindlichkeit wurden "rote Flecken im Gesicht und an den Armen" und "Juckreiz" sowie ein "Beklemmungsgefühl in der Brust" und "Herzbeschwerden" geschildert.

Über die Häufigkeit vorausgegangener Applikationen und über die genaue Natur der Präparate waren keine genauen Angaben zu erhalten. Doch deuteten die Gebisse der Patienten auf häufige zahnärztliche Eingriffe hin, was mehrmalige Novocain-Injektionen wahrscheinlich erscheinen ließ.

Zusätzliche Belastungen im Sinne der anderen drei Fragenkomplexe wurden von 2 Patientinnen (G. und D.) erfragt. Beide waren schon früher mit Penicillin in Berührung gekommen, und es war im Falle G. mit Sicherheit eine Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten, was die Patientin D. als möglich, aber nicht wahrscheinlich bezeichnete. Außerdem litt die Patientin G. auch an einer Pilzerkrankung und wies persönliche und familiäre allergische Anamnese auf.

3.) Patienten mit persönlicher oder familiärer allergischer Diathese

Eine persönliche oder familiäre allergische Diathese konnte von insgesamt 33 Leuten erfragt werden, dabei schilderten 26 Patienten allergische Zustände ihrer eigenen Person und 7 solche bei blutsverwandten Familienangehörigen.

Im einzelnen wurden zu Protokoll gegeben:

- 6 Fälle von Asthma (5 pers., 1 fam.),
- 6 " " Heuschnupfen (4 pers., 2 fam.),
- 11 " " Priemelallergie (9 pers., 2 fam.),
- 4 " " Nahrungsmittelallergie (3 pers., 1 fam.),
- 4 " " allergischen Ekzemen (3 pers., 1 fam.),
- 1 Fall " Überempfindlichkeit gegen Perlonwäsche (pers.) und

Im Falle E.: allergische Stomatitis mit Exanthem des Mundbereiches und Ödem der beiden Gesichtshälften, besonders des Orbitalbereiches nach mehrfach wiederholter Behandlung (unsere Diagnose) und

Im Falle G.: Dermatitis bullosa nach einer zweiten Behandlung (Mitteilung des behandelnden Hausarztes (118)).

Die genauen Krankengeschichten sind im Abschnitt II E wiedergegeben.

Weitere Belastungen im Sinne der übrigen 3 Fragenkomplexe mußten bei insgesamt 30 dieser Patienten ermittelt werden, und zwar litten 29 an Pilzerkrankungen und die Patientin G. darüber hinaus auch an einer Novocain-Allergie und persönlicher und familiärer allergischer Diathese. 1 Patientin (B.) hatte ebenfalls mit persönlichen allergischen Zuständen zu tun.

2.) Nicht penicillin-bedingte Medikamentenallergien in unserem Patientenkreis

Überempfindlichkeitsreaktionen nach Zufuhr anderweitiger Medikamente wurden von insgesamt 6 Personen geschildert, von denen allein 5 zahnärztliche oder ärztliche Injektionsmittel - vermutlich Novocain - als die schuldigen Substanzen bezeichneten. Eine Patientin gab an, Überempfindlichkeitserscheinungen nach Einnahme von Saridon gezeigt zu haben.

Die Anästhetica waren in 4 Fällen in Form von Injektionen verabreicht worden, und zwar bei 2 Patientinnen (I. und N.) als zahnärztliche Maßnahmen zur Anästhesie bei Extraktionen und bei 2 Personen als ärztliche zur Behandlung eines Rheumas (K.) und zur Anästhesie bei der Entfernung einer Warze (G). In dem 5. Falle (D.) bestand eine Sensibilisierung im Sinne einer Kontaktdermatitis bei einer Krankenschwester, und zwar durch eigenes Arbeiten mit Novocain enthaltenden Arzneimitteln.

Als Reaktionen wurden von den wahrscheinlich durch Novocain sensibilisierten Patienten folgende Zustände geschildert:

I.: "Gesichtsschwellungen und Ohnmachtsanfälle",

N.: "Gesichtsschwellungen" und "Nachschmerzen", besonders an den Injektionsstellen,

K.: "Gelenkschwellungen und -schmerzen" sowie "Nesselfieber",

Folgende Krankheitszustände waren behandelt worden:

mit "Salben" und "Pudern":	8 "Verletzungen", 13 "Hautausschläge" und 24 "Furunkel" und "Abszesse",
mit "Tabletten":	7 Dentitiden, 12 dentale Abszesse und 2 Stomatitiden,
mit "Augentropfen":	3 "Augenentzündungen" und 2 "Augenverletzungen",
mit "Pastillen":	28 "Halsentzündungen" und 7 "Stomatitiden",
mit "Injektionen":	4 "Rheuma"-Fälle, 16 "Verletzungen" 22 "Grippe"-Fälle, 10 "Anginen" bzw. "Halskrankheiten", 7 "Lungenentzündungen", 15 "Abszesse" und "Furunkel", 2 "Ausschläge" und 11 Erkrankungen, über welche die Patienten keine näheren Angaben machen konnten.

Penicillin-allergische Reaktionen wurden von insgesamt 5 Personen geschildert (A., B., C., G. und E.), und zwar reagierten A. und B. auf eine erste und zweite Behandlung, während C. und G. auf eine zweite und E. erst auf eine vielfach wiederholte Penicillin-Zufuhr mit Überempfindlichkeitserscheinungen antworteten.

Dabei wurden folgende Beschwerden geschildert:

- Im Falle A.: "Ekzem" und "Heilungsstörungen" bei der 1. Behandlung, "Schwellung des Rachens" sowie "Kratzen im Halse" mit "Husten- und Brechreiz" nach der 2. Behandlung,
- Im Falle B.: Urtikaria nach beiden Behandlungen sowie "Kopfschmerzen" und "Herzbeschwerden" nach der 2. Behandlung.
- Im Falle C.: "starker Durchfall" nach der 2. Behandlung,

Reaktionen entscheidend begünstigen oder bei schon bestehender Allergie die Prognose erheblich verschlechtern kann, wurden alle Personen mit in irgendeinem Punkte positiver Anamnese für eine Testuntersuchung vorgesehen und in den Probandenkreis eingereiht. Hinzu kamen alle die Patienten, bei denen Indikation für eine Penicillin-Behandlung gestellt wurde.

Im einzelnen boten die anamnestischen Erhebungen folgendes Bild:

1.) Patienten, die bereits früher mit
Penicillin behandelt worden waren

Von den 3 500 befragten Patienten gaben 185 Personen an, bereits früher mit Penicillin behandelt worden zu sein, und zwar hatten
177 einmalige und

8 zwei- und mehrmalige Behandlungen erfahren. Insgesamt entfielen also auf 185 Patienten mindestens
193 Behandlungen.

Als Zeitpunkt der Behandlungen gaben

28	Personen	das	Jahr	1958
46	"	"	"	1957
36	"	"	"	1956
34	"	"	"	1955 und
41	"	die	Jahre	1948 bis 1954 an.

Die Applikationen erfolgten in

45	Fällen	in	Form	von	"Salben und Pudern"
21	"	"	"	"	"Tabletten",
5	"	"	"	"	"Augentropfen",
35	"	"	"	"	"Pastillen" und
87	"	"	"	"	"Injektionen".

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN AN PATIENTEN EINER AMBULANTEN ZAHNÄRZTLICHEN PRAXIS

Um festzustellen, mit welcher Allergiequote und mit welchen möglichen Ursachen für eine Sensibilisierung in der ambulanten zahnärztlichen Praxis zu rechnen ist, haben wir 15 Monate hindurch - von Oktober 1957 bis Dezember 1958 - anamnestische Erhebungen bei insgesamt 3 500 und Testuntersuchungen bei 339 Patienten einer zahnärztlichen Sozialpraxis vorgenommen, deren Publikum sich gemäß der Bevölkerungsstruktur im Essener Norden zu etwa 60 bis 70 % aus Versicherten der Ruhrknappschaft und zu 30 bis 40 % aus solchen der R. V. O. - und V. d. A. K. -Kassen rekrutiert.

A) ANALYSE DES PATIENTENGUTES MITTELS ANAMNESTISCHER ERHEBUNGEN

Mit dem Ziele einer möglichst objektiven Urteilsbildung wurde die Befragung der Patienten nicht von einer bestimmten Diagnose abhängig gemacht, sondern grundsätzlich bei jedem Neuzugang angestellt, gleich, ob eine chirurgische, konservierende oder prothetische Behandlung vorgenommen wurde.

Gemäß den Momenten, welche geeignet sind, den sensibilisatorischen Index zu variieren, ergaben sich für die Anamnese 4 Fragenkomplexe. Davon umfaßte

- der 1. sämtliche Fragen betreffs evt. früherer Penicillin-Behandlungen, -Überempfindlichkeitsreaktionen, -Applikationsweisen und -Präparate,
- der 2. solche nach anderweitigen Medikamentenallergien,
- der 3. Fragen nach persönlicher oder familiärer allergischer Diathese wie Asthma, Heuschnupfen, Priemel- oder Nahrungsmittelallergien und allergischen Ekzemen und
- der 4. die noch etwa bestehenden oder überstandenen Hautkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung von Pilzinfektionen.

Da eine bejahende Antwort auf eine dieser Fragen auf einen Zustand schließen läßt, der im Falle einer Penicillin-Therapie das Auftreten allergischer

Mittel der Wahl und ebenfalls bei einer Periarteriitis nodosa für längere Zeit in voller Dosierung erforderlich (99).

Geringere Reaktionen wie Pruritus, einfache Urtikaria etc. sind meist mit Antihistaminica und Ca-Injektionen gut zu beherrschen. Bei einer Kontaktdermatitis genügt die Meidung jeden Kontaktes mit dem Allergen und eine symptomatische Behandlung (44, 99, 204,).

5.) Desensibilisierungsverfahren

Leider kann eine genaue Aussage über die Dauer einer Sensibilisierung und über die Entwicklung einer allergischen Reaktionslage nicht gemacht werden (72, 99). Im allgemeinen muß damit gerechnet werden, daß leichtere Allergien mehrere Monate, ja 1 bis 2 Jahre lang wirksam bleiben können, und daß, je schwerer die aufgetretenen Reaktionen waren, um so hartnäckiger auch die Überempfindlichkeit sein wird und auch für das ganze Leben bestehen bleiben kann. Aber auch leichte Zustände brauchen sich nicht zurückzubilden, sondern können statt dessen eine Steigerung erfahren, so daß ein Patient, der früher mit leichten Erscheinungen reagiert hatte, bei einer viel späteren erneuten Zufuhr des Antigens einen tödlichen anaphylaktischen Schock erleiden kann.

Auf Grund dieser Unsicherheit in der Prognose und einer gewissen Unzuverlässigkeit der Testdiagnostik sollte Personen mit bekannter schwerer Allergie oder Idiosynkrasie geraten werden, sich einer Desensibilisierungskur zu unterziehen, bevor später einmal eine sonst vielleicht lebensrettende Penicillin-Injektion katastrophale Folgen zeitigt oder wegen der Allergie nicht gegeben werden kann. Zur Desensibilisierung werden, je nach Schwere der Erkrankung und zeitlichem Abstand von der letzten Reaktion, kleine unter-schwellige Dosen Penicillin verabreicht und langsam erhöht, bis die für eine Behandlung ausreichende Menge reaktionslos vertragen wird. Die Applikationen können auf subkutanem, intramuskulärem und oralem Wege erfolgen. Ein einheitliches Schema für eine solche Kur kann nicht gegeben werden, da dieselbe für jeden Fall individuell eingerichtet werden muß. Zudem sollte sie nur stationär vorgenommen werden, da es immerhin zu Reaktionen kommen kann, die sofortige fachkundige Hilfe erheischen (113). HOLLER (84) empfiehlt daher, eine Desensibilisierung nur unter Cortison-Schutz vorzunehmen, durch welchen für diese Zeit die allergisch-hyperergische Reaktionsbereitschaft beseitigt und eine Substitutionstherapie für einen Körper bestritten wird, dessen Nebennierenrinde zu wenig Cortison ausschüttet.

4.) Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie allergischer Komplikationen gestaltet sich umso schwieriger, je höher der Sensibilisierungsgrad des Patienten ist.

Ein anaphylaktischer Schock kann unmittelbar nach der Applikation des Penicillins auftreten und innerhalb von Minuten zum Tode führen (99). Daher muß beim ersten Anzeichen einer Sofortreaktion gehandelt werden.

Nach Anlegung einer Staubinde und Inzision an der Injektionsstelle gibt man 0,05 bis 1,0 ccm Suprarenin (1:1000) intravenös, intramuskulär oder als Zahnarzt am besten submukös in die Umschlagsfalte (74). Tritt keine Besserung ein, kann die gleiche Gabe nach 2 - 3 Minuten wiederholt werden. Anschließend erfolgt intravenöse Injektion von Euphyllin (0,24 g in 10 ccm). Weiterhin müssen die Atemwege freigehalten und, falls Zeichen einer Cyanose auftreten, Sauerstoff gegeben werden. Auch andere Sympaticomimetica wie Ephedrin und Ephetonin, - Antihistaminica wie Benadryl, Antistin, Pyribenzamin, Avil und Allercur - und Coffein zur intravenösen und oralen Medikation sind indiziert.

Bei längerem Anhalten des Schockzustandes kommen Tropfinfusionen mit Plasma, Sympaticomimetica, Cortison, ACTH und gegebenenfalls Novocain (1 g in 100 ccm physiologischer NaCl-Lösung über 2 Stunden intravenös) in Betracht. Auch nach Abklingen der bedrohlichen Erscheinungen ist die Versorgung, besonders wenn es sich um ein Depotpräparat handelte, mit Cortison oral und ACTH-Tropfinfusionen fortzusetzen, damit der Erfolg gesichert bleibt. Penicillin scheidet selbstverständlich für spätere Behandlungen aus (44, 51, 99).

Für die Therapie der Serumkrankheit und der chronischen Urtikaria kommen neben dem Absetzen des Penicillins an Medikamenten Antihistaminica, Cortison und ACTH in Betracht (36, 44, 99). Auch mit Novocain-Infusionen sind gute Erfolge erzielt worden. Darüberhinaus ist eine Diätkur geraten, bei welcher der Patient nur gekochte Speisen, aber keinerlei Nahrungsmittel aus der See, keine Schokolade und keine Nüsse zu sich nehmen darf. Während der ganzen Zeit werden Antihistaminica in voller Dosierung gegeben. Nach Verschwinden der Beschwerden werden die Medikamente allmählich abgesetzt. Bleibt der Befund weiter günstig, kann auch die Diät langsam gelockert werden. Bei negativem Erfolg kommt eine Cortison-Kur in Betracht.

Auch zur Behandlung einer Dermatitis exfoliativa ist Cortison das

Sauerstoffinhalation (Lachgasgerät) sowie die notwendigen Medikamente wie Sympaticomimetica, besonders Suprarenin und Euphyllin, Cortison, ACTH, Antihistaminica, Coffein und Calcium zur Hand sein (44, 51, 99).

Bei der Auswahl des Penicillin-Präparates bietet ein solches zur oralen Verabreichung den Vorteil, daß infolge der langsameren Resorption im Darm akute Reaktionen weniger zu befürchten sind (99). Daher ist es auch ratsam, bei beabsichtigter parenteraler Therapie eine "perorale Vordosis" zu geben. Immerhin dürfte es dann zweckmäßig sein, ein schnell wirkendes Abführmittel zur Hand zu haben (44, 72).

Für eine parenterale Applikation sollte nach Möglichkeit ein Antihistamin-Penicillin-Präparat Verwendung finden (3, 53, 63, 65). Ist ein solches nicht greifbar, kann man sich mit gleichzeitiger Injektion von Penicillin und einem Antihistaminicum in der Mischspritze helfen, womit sich die Häufigkeit allergischer Reaktionen auf etwa $1/10$ senken läßt. Im Notfall kann auch Penicillin zusammen mit Adrenalin (0,2 - 0,3 ccm) gegeben werden (167, 201, 204).

Während und nach der Applikation ist peinlichst auf das Verhalten bzw. Befinden des Patienten zu achten, damit ein etwa auftretendes "Alarmsyndrom" sofort bemerkt und die Therapie darauf eingestellt werden kann. Nach STERLING (188) besteht ein solches aus folgenden Kardinalsymptomen:

1. "Gefühl einer periodisch, etwa 3 bis 4 Stunden anhaltenden, nach der Injektion wiederkehrenden Schwäche oder Ohnmachtsneigung,
2. Brennen oder Hitzegefühl im Rachen oder an den Händen (Handflächen),
3. allgemeiner oder auch lokaler Pruritus einige Stunden nach der Injektion,
4. würgendes Gefühl in der Kehle mit Hustenreiz und Beklemmung, eventuell Atemnot und Pfeifgeräusche und
5. heftiger paroxysmaler Schmerz verschiedener Lokalisation, präcardial, epigastrisch und am Zwerchfell."

Endlich wird bezüglich des Applikationsortes empfohlen, das Penicillin in den Unterarm, möglichst weit distal und sehr langsam zu injizieren, so daß beim ersten Anzeichen von Komplikationen eine Staubeinlage angelegt werden kann, die nur in großen Zeitabständen gelockert wird, um so die Resorption zu verzögern (72, 74, 99, 201). KERN und WIMBERLAY (99) empfehlen sogar, notfalls an der Injektionsstelle zu inzidieren und eine Saugung wie bei einem Schlangenbiß vorzunehmen.

Bei stark vorbelasteten Patienten kann sicherheitshalber zuerst ein Skarifikationstest vorgenommen werden, indem ein Tropfen des anzuwendenden Präparates in einer Konzentration von 100 000 E./ccm auf eine kleine nicht blutende Kratzwunde an der volaren Unterarmseite gebracht und das Ergebnis nach 20 Minuten abgelesen wird. Zeigt sich eine juckende, quaddelförmige oder erythematöse Reaktion, ist mit einer hochgradigen Überempfindlichkeit zu rechnen, und es besteht im Falle einer Penicillin-Zufuhr die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks (51, 53, 72, 74, 99, 196).

Da aber ein negativer Kratztest die Gefahr einer schweren Reaktion nicht immer ausschließt, ist es bei allergieverdächtigen Personen geraten, den empfindlicheren intrakutantest anzuschließen, indem man 0,02 ccm des Präparates in einer Verdünnung von 5000 E. mit einer Tuberkulinspritze in die Haut injiziert. Treten innerhalb von 20 Minuten Quaddel- und Erythembildung auf, ist der Beweis für eine hochgradige Überempfindlichkeit erbracht. Handelte es sich bei der angewandten Lösung um ein Kombinationspräparat, ist durch entsprechende Maßnahmen die Differentialdiagnose zu stellen (74).

Tritt an der Teststelle erst nach 24 oder 48 Stunden eine verzögerte Reaktion auf, besteht zwar weniger die Gefahr eines akuten Schocks, doch ist auch hier mit anderweitigen allergischen Reaktionen zu rechnen (74), (99).

Hatten sich frühere Penicillin-Komplikationen lediglich auf Hauterscheinungen beschränkt, kann eine solche Überempfindlichkeit vom Typ einer Kontaktdermatitis auch durch Lappchenprobe (Epidermaltest) getestet werden. Am besten tränkt man ein Mullappchen mit einer Penicillin-Lösung von 100 000 E./ccm und befestigt dieses mit Pflaster auf der Haut. Eine Reaktion zeigt sich innerhalb von 24 bis 48 Stunden (72). Zur Diagnostik einer allgemeinen Überempfindlichkeit ist diese Methode jedoch wertlos, wie überhaupt auch nach negativen Ergebnissen der anderen Testmethoden allergische Reaktionen auftreten können (99).

3.) Prophylaxe allergischer Reaktionen

Gesetzt der Fall, daß unbedingt Penicillin gegeben werden muß, obschon auf Grund der Ergebnisse von Tests und Anamnese Komplikationen zu befürchten sind, können folgende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden:

Als wichtigstes gilt hier die Bereitschaft, eventuell auftretenden Reaktionen sofort begegnen zu können. Zu diesem Zwecke sollten geeignetes Instrumentarium wie Staubbinde, sterile Spritzen und, wenn möglich, ein Gerät zur

chung kommt es weniger häufig zu Sensibilisierungen, am seltensten noch bei oraler Medikation. Von letzterer Möglichkeit sollte daher besonders im Falle einer wiederholten Penicillin-Zufuhr Gebrauch gemacht werden. Der teilweisen Zerstörung des Penicillins im Magen kann durch die Kombination mit einem geeigneten Puffersalz (Oratren Bayer) oder durch Umhüllung mit einer darmlöslichen Kapsel (Oricillin Grüenthal) begegnet werden.

Vor Beginn der Behandlung sollte in jedem Falle eine eingehende Anamnese erhoben werden, bei welcher besonderer Wert auf die Ermittlung eventueller belastender Momente gelegt wird (33, 99). Hat der Patient bereits früher schon einmal oder wiederholt Penicillin bekommen, oder leidet er an einer Haut- oder Pilzkrankung, oder wird bei ihm oder einem Blutsverwandten eine allergische Distese ermittelt, ist die Gefahr hyperergischer Komplikationen oder doch die Möglichkeit einer Sensibilisierung wesentlich vergrößert (62, 150). Bei Personen, deren Befragung eine abgeheilte Mykose aufdeckt, ist daran zu denken, daß eine Idiosynkrasie gegen Penicillin fortbestehen kann.

Hat der Patient noch nie Penicillin erhalten, braucht zum mindesten keine schwere Reaktion befürchtet zu werden, sofern die Intervalle zwischen den einzelnen Gaben nicht größer als 4 Tage sind. Betragen sie jedoch mehr als 10 Tage, kann diese Zeit für die Entwicklung einer Allergie ausreichen (99, 173).

Bei Patienten, die schon früher Penicillin erhalten haben, muß mit Sorgfalt nach etwaig aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen geforscht werden, vor allem wenn das Medikament lokal appliziert worden war, oder wenn die Anamnese andere belastende Momente ergeben hatte. So wäre z.B. nach Entzündungserscheinungen im Mund, wenn es sich um Pastillen gehandelt hatte, nach Schwellungen oder Juckreiz an den Injektionsstellen, nach Magen-Darmstörungen nach oralen Verabreichungen oder nach Gelenkschmerzen oder -schwellungen, Husten, Atmungsbeschwerden Hautausschlägen und Ohnmachtsanfällen zu fragen.

2.) Diagnostische Möglichkeiten

Bei Erhalt ein oder mehrerer belastender Momente und bestehender dringender Indikationen sollte dem Patienten geraten werden, sich einer Testuntersuchung zu unterziehen.

erreicht. Die Nachweise wurden durch spätere negative Testergebnisse und "Wiederverträglichkeit eines handelsüblichen Depotpenicillin-Präparates" erbracht. Die Autoren vermuten, daß die Histamin-Komponente auf die antigene Potenz des Penicillins eine so starke Dämpfung ausübe, daß dieselbe nur noch der einer zu Desensibilisierungszwecken injizierten geringen Menge des Antibioticums entspreche.

Jedenfalls stimmen alle Untersuchungsberichte darin überein, daß die neuen Präparate Neopenyl und Megacillin neben guter allgemeiner Verträglichkeit die zur Zeit höchste Sicherheitsquote bezüglich allergischer Reaktionen bieten dürften.

D) PROPHYLAXE, DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER ALLERGISCHEN KOMPLIKATIONEN

1.) Prophylaxe der Sensibilisierung

Von grundlegender Wichtigkeit für die Vermeidung einer Sensibilisierung von Patienten im einzelnen und eines weiteren Umsichgreifens der Penicillin-Allergie im ganzen ist eine möglichst strenge Indikationsstellung (72). Es muß daher in jedem Falle gewissenhaft geprüft werden, ob die vorliegende Erkrankung tatsächlich einer Penicillin-Behandlung bedarf, oder ob sie nicht mit einfacheren Mitteln ebenso gut oder gar besser beherrscht werden kann (99). Gerade in der bequemen Routineverordnung auch bei banalen Infektionen liegt die große Gefahr einer Sensibilisierung weiter Bevölkerungskreise. Daher ist es auch angezeigt, allen irgendwie allergischen Patienten dringend anzuraten, bei anderweitigen Arztkonsultationen auf ihren Status hinzuweisen und gegebenenfalls zu bitten, eine Penicillin-Medikation nur im Notfalle vorzunehmen.

Bei der Wahl des Präparates sollte bedacht werden, ob die Verabreichung eines Kombinationspräparates notwendig ist, oder ob nicht einem einfachen kristallinen Penicillin in wässriger Suspension der Vorzug zu geben wäre. Bei Indikation für ein Depotpräparat wäre an die Verwendung eines Antihistamin-Penicillin-Präparates zu denken (3, 99, 201).

Hinsichtlich der Applikationsweise ist von einer lokalen Anwendung des Penicillins, sei es in Form von Salben, Pudern, Pastillen oder in der von Sprays, Aerosolen etc. möglichst Abstand zu nehmen (99). Bei parenteraler Darrei-

Untersuchungen von SCHULEMANN und FRIEBEL (171) und den klinischen Prüfungen von JAHRMÄRKER (92) das Allercur (Schering) als ein Präparat mit überraschend niedriger Toxizität, guter Verträglichkeit und breitem therapeutischem Index.

MÜKTER, JANSEN, SOUS, QUAST und KELLER (135) haben 1954 durch Salzbildung des Penicillin G mit diesem Antihistaminkörper ein echtes Antihistamin-Penicillin-Präparat (Neopenyl Grünenthal) dargestellt, welches gegenüber dem Procain-Penicillin bei deutlich überlegener Depotwirkung und wesentlich geringerer Toxizität den Vorteil einer verschwindend geringen Allergiequote bieten sollte (135, 136).

Es war beabsichtigt, mit dem Antihistaminicum eine Sensibilisierung von vornherein zu unterbinden, oder eine bereits bestehende Allergie immerhin so stark zu dämpfen, daß möglichst keine Reaktionen mehr zu befürchten waren, zumal die Gefahr einer Paragruppensensibilisierung ausgeschaltet war.

Die klinischen Erfahrungen mit dem neuen Medikament scheinen die Erwartungen der Darsteller überzeugend bestätigt zu haben.

So konnte z. B. VONKENNEL (201) bei insgesamt 1 180 teils stationär (480), teils ambulant (700) während zweier Jahre mit im ganzen 3 000 Neopenal-Injektionen behandelten Patienten "keinerlei subjektive oder objektive Beschwerden" feststellen. Besonders betont wird die gute Verträglichkeit des Präparates in allen Fällen von Gruppenallergien infolge von Hautpilzerkrankungen und bei allergischer Diathese.

Gleich gute Ergebnisse konnte auch AHNEFELD (3) bei 66 Patienten erzielen, denen insgesamt 400 Neopenyl-Injektionen verabreicht worden waren. Obwohl 23 dieser Personen Allergiker waren, wurde in keinem Falle eine Überempfindlichkeitsreaktion festgestellt.

Ähnlich positive Erfolge haben auch WALTHER (205, 206), SCHMIDT und WINTHER (167) und GÖTZ und KOCH (63) mit der Neopenyl-Therapie und FENNER (53), WALTHER und GOLLNIK (206) mit der 1956 von SOUS und MÜKTER (184) publizierten neuen Zubereitung, dem Meacillin (Grünenthal) erzielt.

GÖTZ und KOCH (63) haben sogar durch Neopenyl-Injektionen bei 3 Patienten mit nachgewiesenen reinen Penicillin-Allergien echte Desensibilisierungen

sem Zusammenhange Bedeutung erlangen werden, muß sich noch erweisen.

MASSMANN und ZSCHUNKE (124) haben nämlich über allergische Schäden berichtet, die auf die Farbfilmentwicklersubstanz p-Amino-N-diaethyl-anilin (TSS) zurückzuführen sind. Während 2 1/2 Jahren erkrankten von 40 Arbeitern einer Farbfilmkopieranstalt 15 an Ekzemen (Kontaktdermatiden), die eine Tendenz zur Generalisierung aufwiesen. Außerdem wurde bei einer Person eine Urtikaria festgestellt. Läppchentests auf TSS waren in 12 von 16 Fällen positiv, solche auf p-Phenylendiamin und NaOH jedoch immer negativ.

Ähnliche Komplikationen hat auch SSOLOWJEW (187) bei der Arbeit mit dem in der Sowjetunion als Farbfilmentwickler benutzten NN-Diaethylphenyldiamin-Sulfat beobachtet und beschrieben.

Eine verhältnismäßig seltene Möglichkeit der Sensibilisierung gegen Depotpräparate ist die gegen Procain-Penicillin als Gesamtmolekül, wie sie SCHUPPLI (173), Fuchs (60) und MIGNAULT und MITCHELL (131) beobachtet haben.

Letztere haben z. B. bei einem Patienten eine ernste anaphylaktische Reaktion erlebt, u. zw. nach einer Procain-Penicillin-Injektion, während 5 vorhergegangene Penicillin-Injektionen reaktionslos vertragen worden waren.

c) Depotpräparate auf Antihistamin-Penicillin-Basis

Um den Gefahren von Seiten penicillin- oder procain-allergischer Komplikationen begegnen zu können, wurde bald nach Einführung der Antihistaminica die Forderung erhoben, bei jeder Penicillin-Applikation ein injizierbares Antihistamin-Präparat bereitzuhalten oder im gegebenen Falle ein solches prophylaktisch zugleich mit dem Penicillin in der Mischspritze zu verabreichen.

Bald wurden auch Versuche unternommen, die stark allergisierende Procain-Komponente in den üblichen Depotpenicillinen durch Substanzen mit geringerer antigener Kraft oder durch echte Antihistaminica zu ersetzen. Diese sogenannten "hypoallergischen Penicilline" zeigten zwar einerseits wesentlich geringere Allergiequoten (SIMON (181) 0,24%, O'BRIEN und SMITH (142) 0,3%), andererseits jedoch eine wesentlich höhere Toxizität. Außerdem kam es sehr oft zu Reizungen an den Injektionsstellen.

Von den deutschen Antihistaminica erwies sich nach den tierexperimentellen

VONKENNEL (201) die Paragruppenallergie sogar besonders ausgeprägt zu sein, da sich die Sensibilisierung nicht gegen die Substanz an sich, sondern gegen die stereochemische Struktur richtet (197).

SID und DOBKEWITCH (178) fanden, daß von ihren Sulfonamid-Allergikern 45% auch gegen die anderen beiden Stoffklassen überempfindlich waren, und zwar 77% gegen p-Phenylendiamin und 65% gegen Lokalanästhetica. Von den Novocain-Allergikern wiesen 32% gegenüber den beiden anderen Substanzen positive Reaktionen auf, und zwar 61% gegenüber p-Phenylendiamin und 32% gegenüber Sulfonamiden. Endlich waren 50% der gegen p-Phenylendiamin überempfindlichen Patienten zu 54% gegen Lokalanästhetica und zu 44% gegen Sulfonamide allergisch.

Bei Friseuren, die viel mit Haarfärbemitteln auf p-Phenylendiamin-Basis arbeiteten, traten nach Applikation von Sulfonamiden Ekzeme, besonders an den Händen auf. In 13 Fällen wurde allergischer Ausschlag, induziert durch Nylongewebe beobachtet, welche mit chemisch dem p-Phenylendiamin verwandten Farbstoffen behandelt waren, und von 22 Personen, die positive Reaktionen gegen Gummi aufwiesen, zeigten 14 solche auch gegen p-Phenylendiamin, von denen wiederum 25% auch gegen Sulfonamide und Lokalanästhetica reagierten (178).

Auf Grund der hohen Allergiequote wurden 1951 Haarfärbemittel auf p-Phenylendiamin-Basis in Frankreich verboten, aber auch die neuen Präparate riefen bei Friseuren und Publikum allergische Erscheinungen hervor, da sie das sehr ähnlich gebaute p-Toluyldiamin enthielten. In vergleichenden klinischen Untersuchungen erwies sich das p-Toluyldiamin zwar als etwas weniger stark sensibilisierend, doch mußte es in wesentlich höherer Konzentration gebraucht werden, so daß in der Praxis mit mehr allergischen Erscheinungen zu rechnen ist (177).

Endlich haben RUTHER und FRIEDRICH (164) 5 Fälle beschrieben, bei denen eine solche Paragruppenallergie durch Hauttests nachgewiesen werden konnte. Abschließend verweisen die Autoren auf die praktische Bedeutung dieser Zusammenhänge, denn "durch die Verordnung eines chemisch verwandten Medikamentes kann eine Summation der Reize zustande kommen, die klinisch zu einer Exazerbation des Krankheitsbildes führt, so daß die Behandlung eine akute Verschlechterung der behandelten Hautveränderungen zeitigt."

Ob neben den Lokalanästhetica, den Sulfonamiden und den Anilin-Farbstoffen noch eine vierte Gruppe, nämlich die Farbfilmentwickler in die-

Auch im Hinblick auf den Grad einer Sensibilisierung muß den allergischen und mykotischen Erkrankungen ein sehr ungünstiger Einfluß zugeschrieben werden. So litten die höchstsensibilisierten Patienten H. und G. an langjährigen Pilzinfektionen und die letztere sowie auch die Patientin B. an erheblicher gruppenallergischer Diathese. Bei dem ebenfalls pilzkranken Patienten C. war eine allergische Reaktion schon nach der zweiten oralen Zufuhr - die allgemein doch als die sicherste gilt - aufgetreten. Im Falle H. besteht sogar die Möglichkeit, daß die Mykose eine gewisse Indiosynkrasie gegen Penicillin erzeugt hatte, durch welche es gleich nach der ersten Behandlung zu einer Sensibilisierung kam, die unter dem Einfluß der Pilzantigene zu einer Anaphylaxie gesteigert worden war. Obschon dem Patienten keinerlei Folgen der damaligen Behandlung bekannt waren, besteht doch die Möglichkeit, daß solche z. B. als Spätreaktionen aufgetreten und deshalb nicht mit der Penicillin-Medikation in Zusammenhang gebracht worden sind.

3.) Einfluß der verschiedenen Applikationsarten auf den sensibilisatorischen Index und den Grad der Sensibilisierung

Unter den verschiedenen Applikationsarten scheint die orale Zufuhr den größten Sicherheitsfaktor zu bieten. Von 8 festgestellten Startsensibilisierungen waren 4 durch lokale (A., D., E. und F.), 3 durch parenterale (B., G. und H.) aber nur 1 (C.) durch orale Penicillin-Gaben erfolgt.

Von unseren 93 Patienten, deren Erkrankungen eine Antibiotica-Therapie indiziert erscheinen ließen, mußte 1 (H.) wegen des ungünstigen Testergebnisses von der Penicillin-Medikation ausgeschlossen werden. Bei den übrigen verordneten wir das Medikament in Form von oralen Einzelgaben mit 200 000 E. (2 Tabl. Oratren oder Sulfa-Oratren Bayer) als Anfangsdosis beginnend und mit je 100 000 E. (1 Tabl.) in vierständlichen Abständen fortfahrend bis zu einer Gesamtdosierung von mindestens 1 000 000 bis höchstens 2 000 000 E. pro Behandlung. Damit die Nachtruhe nicht unterbrochen zu werden brauchte, wurden den Patienten geraten, als letzte und erste Tagesdosen je 200 000 E. zu nehmen. Zur Vermeidung avitaminotischer Komplikationen wurden in jedem Falle entsprechende Präparate (Polyvital-Bayer) mitverordnet. Alle diese Behandlungen zeigten die gewünschten Erfolge und wurden ausgezeichnet vertragen, obwohl 11 dieser Personen an Pilzerkrankungen und 1 an einer Priemelallergie litten, 5 bereits früher Penicillin bekommen hatten und die Patientin B. außerdem eine Gruppenallergie und frühere penicillin-allergi-

sche Reaktionen zu Protokoll gegeben hatte. 3 Wochen später reagierte diese letztere Patientin auf lokale Penicillin-Applikation durch einen Gelastyp-Tampon mit urtikariellen Symptomen. Bei 73 dieser Patienten konnten im Anschluß an die Behandlung Kontrolltests mit Penicillin vorgenommen werden, die ohne Ausnahme negativ blieben.

Bei den anamnestischen Ermittlungen hatte sich eine Zahl von mindestens 193 früheren Penicillin-Behandlungen ergeben. Diese waren unterteilt in 85 Behandlungen mittels lokaler Applikationen, 87 mittels parenteraler und 21 mittels oraler Gaben. Zu den ersteren können noch die 2 erst bei den Testierungen aufgedeckten Fälle (D. und F.) und zu den letzteren die 92 von uns durchgeführten Penicillin-Behandlungen hinzugezählt werden. Da in diesen Zahlen auch die Fälle enthalten sind, in denen die Patienten auf wiederholte Zufuhren mit Zweitreaktionen antworteten, kommen auf 87 Lokalapplikationen 6 allergische Reaktionen (A. 2x, D., E., F. und B.), auf ebenfalls 87 parenterale Behandlungen 3 (G., H. und B.) und auf 113 orale Medikationen nur 1 solche Komplikation, woraus sich Allergiequoten von 6,87, 3,44 und 0,88% errechnen. Selbst wenn man die Zweitreaktionen der Probanden A. und B. auf die Lokalapplikationen nicht zählt, bleibt immer noch eine Sensibilisierungsquote von fast 5%.

Im Hinblick auf die Bedeutung der Applikationsart für den Grad der Sensibilisierung scheint die größere Gefahr bei einer solchen durch parenterale Gaben zu liegen. So weit ermittelt werden konnte, waren nämlich die Penicillin- bzw. Novocain-Behandlungen der 3 Patienten G., H. und I., deren unmittelbar positive Testergebnisse auf hochgradige Allergisierungen hinwiesen, alle per injektionen erfolgt, ebenso bei den 2 Probanden B. und K., die nach dem Typ der Serumkrankheit zu deutende Komplikationen geschildert hatten.

Unter den 5 hauptsächlich durch lokale Applikationen sensibilisierten Personen ist nur bei 1 (A.) mit anaphylaktischen Reaktionen zu rechnen, während bei den übrigen (M., F., E. und D.) allergische Erscheinungen wohl nur von Seiten des Hautorganes und vorwiegend an den Orten früherer Manifestationen zu befürchten sind.

Bei dem durch orale Medikation sensibilisierten Patienten (C.) erwies sich die Überempfindlichkeit als sehr gering und kurzlebig, da schon mit den Differentierungstests keine positiven Reaktionen mehr zu erzielen waren. Bei der Patientin L. konnte die schuldige Applikationsart nicht mit Sicher-

heit festgestellt werden, vermutlich hat es sich um Novocain-Injektionen oder Anästhesin-Präparate gehandelt.

Über die Zahl früherer Novocain-Applikationen waren in keinem Falle genauere Angaben zu erhalten. Ähnlich lagen auch die Verhältnisse bei den 4 Penicillin-Allergikern, die durch Lokalantibiotica sensibilisiert worden waren. Aus den Anamnesen der übrigen ging hervor, daß die Startsensibilisierungen bei den Patienten H. und B. schon bei der ersten und bei den Probanden G. und C. bei der zweiten Penicillin-Behandlung eingetreten waren. Dieser Umstand und vor allem die Tatsache, daß die Patienten H. und G. die höchsten, B. erhebliche und nur C. geringe Sensibilisierungsgrade aufwiesen, kann nicht allein auf die antigene Potenz der Präparate und die Applikationsweisen zurückgeführt werden, sondern es ist eher an einen Synergismus verschiedener Momente wie Applikationsweisen, Art der zugeführten Präparate, allergischer Konstitution und Hautpilzkrankungen zu denken.

C) BRAUCHBARKEIT DER INTRAMUKÖSEN TESTMETHODE

IN DER ZAHNÄRZTLICHEN PRAXIS

Durch die im Laufe unserer Untersuchungen gemachten Beobachtungen werden die in der Literatur vielfach erhobenen Forderungen nach Erhebung eingehender Anamnese und - bei Erhalt belastender Anhaltspunkte - Anstellung einer geeigneten Diagnostik vor jeder Penicillin-Therapie nur unterstrichen.

Bei unserem Versuch einer Modifikation der intrakutanen Testdiagnostik durch Verlegung des Testfeldes in die Umschlagsfalte des Mundvorhofes ergab sich die akademische Frage, ob sich eine Penicillin- oder Novocain-Allergie überhaupt an der Mundschleimhaut ertesten lasse und die praktische Frage, ob und in welchem Falle eine solche Methodik in der Praxis zweckmäßig und durchführbar sei.

1.) Die Möglichkeit intramuköser Diagnostik penicillin- und novocain-allergischer Zustände

Nach unseren Testergebnissen kann die akademische Frage nach der Möglichkeit intramuköser Testdiagnostik an der Mundschleimhaut bejaht werden. Bereits kurz nach Beginn unserer Untersuchungen im Oktober 1957 konnte die erste positive Reaktion nach einer Intrakutanprobe bei dem Patienten H. - und zwar als Sofortreaktion - registriert werden, nachdem der vorher angestellte Skarifikationstest negativ ausgefallen war. Der eine Woche später an der Schleimhaut der rechten Umschlagsfalte wiederholte Test zeigte ebenfalls eine positive Spontanreaktion. Zum weiteren Vergleiche wurden die Differenzierungstests auch noch einmal an der Mundschleimhaut wiederholt und zeigten dort das gleiche Ergebnis wie bei der intrakutanen Testung (vergl. Tab. X, S. 75).

Die zweite Bestätigung erhielten wir im November 1957 durch die Tests bei der Patientin I., jedoch diesmal für die Novocain-Allergie. Auch hier wurden die Intrakutantests an der Mundschleimhaut wiederholt und mit gleichartigen Reaktionen beantwortet.

In der Folgezeit wurde bei allen Patienten, deren Mundverhältnisse es gestatteten, die intramuköse Methode sofort, bzw. in Gruppe III im Anschluß an einen negativen Skarifikationstest angewandt und die intrakutane Methodik zur Differentialdiagnose verwandt. So konnte noch in 4 weiteren Fällen (K., M., E. und L.) die Brauchbarkeit der intramukösen Testierung belegt werden, und ebenso sind auch die Vergleichstests nach der intramukösen und intrakutanen Methodik bei den Probanden A. und B. zu beurteilen.

Während bei den Patienten H. und L. die verschiedenen Tests gleich heftige Reaktionen zeitigten, wurden bei anderen Patienten graduelle Unterschiede festgestellt. So dürften die Beschleunigungen bei den Differenzierungsproben an den Patienten I., K. und M. auf die relativ größere Menge und höhere Konzentration der applizierten Novocain-Lösung zurückzuführen sein. Demgegenüber ist der Grund für den heftigen Ausfall der intramukösen Testierung bei der Patientin E. wohl am ehesten darin zu suchen, daß die Testlösung direkt am Schauplatz der früheren allergischen Reaktion injiziert wurde. Ein Ähnliches dürfte auch für die massive, wenn auch verzögert aufgetretene Reaktion bei der Patientin F. zutreffen. Bei der Patientin G. sind die wesentlich heftigeren Reaktionen auf die Differenzierungstests sicher durch eine Steigerung der Überempfindlichkeit schon durch die zugeführten Testmengen Penicillin und Novocain induziert worden.

2.) Der Wert intramuköser Testdiagnostik für die tägliche Praxis

Der praktische Wert der intramukösen Testmethodik muß je nach Lage des Falles beurteilt werden. Eine beträchtliche Einschränkung erfährt er durch die Tatsache, daß bei einem Großteil der Patienten mit Indikation für eine Antibiotica-Therapie die Mundhöhle in einem so schlechten Zustande ist, daß eine einwandfreie intramuköse Diagnostik nicht möglich sein dürfte.

So mußten wir bei 36 der 70 Patienten aus Gruppe I, die mit Penicillin behandelt werden sollten, von der Anwendung der intramukösen Methodik absehen und auf die intrakutane zurückgreifen. Auch bei den 5 Probanden dieser Gruppe, die eine Testuntersuchung nicht zuließen, hätten keine Schleimhauttests angestellt werden können. Besser lagen die Verhältnisse zwar in der Gruppe II, denn hier konnten nur 44 der 226 Probanden nicht intramukös getestet werden, doch ist zu bedenken, daß sich in dieser Gruppe nur 16 Personen befanden, die Penicillin bekommen sollten, und von diesen konnten lediglich 8 intramukös getestet werden. In der Gruppe III war bei 8 Probanden kein einwandfreier Schleimhauttest durchführbar, worunter sich auch die 2 Personen befanden, bei denen eine Penicillin-Medikation angezeigt gewesen wäre.

Wir mußten also die Erfahrung machen, daß etwa 55% (54,84%) aller Patienten mit Indikation für eine Behandlung mit Antibiotica nicht einwandfrei nach der intramukösen Methodik getestet werden konnten.

Besondere Vorsicht scheint uns bei Schleimhauttests an Personen geboten zu sein, deren Anamnesen allergische Erscheinungen im Mund- oder Kopfbereich ergaben. Wie aus den Befunden an den Patientinnen E. und F. zu schließen ist, können abgelaufene allergische Reaktionen allein durch die Applikation der Testlösung eine akute Exacerbation erfahren, die besonders in der Mund- oder Rachenhöhle, z. B. durch die Ausbildung eines Glottisödems, sehr ernsten Charakter mit unmittelbarer Gefahr für das Leben des Patienten annehmen können.

Die subjektiven Beschwerden für die getesteten Patienten waren ansonsten - wenn überhaupt vorhanden - gering. Von den meisten wurde nur ein leichtes Brennen oder Jucken oder geringes Wärmegefühl geschildert. Zu einer regelrechten Belästigung führten die intramukösen Testierungen - abgesehen von den Patientinnen E. und F. - bei keinem der Probanden.

Die objektiven Befunde demonstrierten sich in den meisten Fällen als deutlich erkennbare Rötungen im Bereiche des Testfeldes und griffen von der Umschlagsfalte oft ein wenig auf die Gingiva und die Wangenschleimhaut über. Manchmal war eine kleine Pustel an der Injektionsstelle oder eine geringe nur bei Palpation feststellbare Verhärtung zu registrieren. Bei einer Patientin erschien eine leichte Rötung auf der Außenhaut der Wange ähnlich einer Head'schen Zone.

An Empfindlichkeit dürften die Schleimhauttests den Tests an der Außenhaut nicht nachstehen. Variationen können durch die Nachbarschaft eines Ortes früherer allergischer Manifestationen bedingt sein.

Die praktische Durchführung der intramukösen Tests bereitete keinerlei Schwierigkeiten und kann vom zahnärztlichen Standpunkt aus als wesentlich bequemer und weniger zeitraubend beurteilt werden. Vor allem der letztere Vorteil erscheint uns i. d. Sozialpraxis recht ins Gewicht zu fallen. Bei den immerhin 526 im Laufe unserer Untersuchungen vorgenommenen Einzeltestierungen, darunter 338 intramuköse, 137 intrakutane und 48 Skarifikationstests, machten wir die Erfahrung, daß die beiden letzteren Methoden mindestens die doppelte bis dreifache Zeit in Anspruch nahmen. Auch konnten wir beobachten, daß die Testierungen an der Mundschleimhaut eher erlaubt und als angenehmer empfunden wurden.

Zum Abschluß unserer Untersuchungen kann also festgestellt werden, daß bei einer Penicillin-Therapie auch in der zahnärztlichen Praxis mit dem Auftreten allergischer Reaktionen gerechnet werden muß.

Zur Vermeidung solcher für Patienten wie Zahnarzt gleich unangenehmen Vorfälle ist bei Erhebung der Anamnese sorgfältig nach eventuellen präsensibilisierenden Momenten wie früheren Penicillin-Medikationen und deren möglichen allergischen Folgen, anderweitigen Medikamentenallergien, allergischer Diathese und Hautkrankheiten, insbesondere Pilzinfektionen zu forschen.

Bei Erhalt belastender Anhaltspunkte ist vor Applikationen des Penicillin-Präparates eine geeignete Testdiagnostik vorzunehmen. Die von uns beschriebene intramuköse Methodik kann möglicherweise eine Bereicherung der bislang geübten bewährten Verfahren darstellen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand des Schrifttums werden die Bedeutung des Penicillins als Arzneimittelantigen sowie Ursachen und Häufigkeit von Sensibilisierungen erörtert.

Da bis heute keine Literaturangaben vorliegen, mit welcher Allergiequote und welchen besonderen Ursachen für Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin-Präparate der Zahnarzt zu rechnen hat, und wie sich der große Verbrauch von Novocain in der zahnärztlichen Praxis auf die Häufigkeit allergischer Reaktionen auswirkt, haben wir anamnestische Erhebungen bei 3 500 und Testuntersuchungen bei 339 Patienten einer zahnärztlichen Praxis vorgenommen.

Die anamnestischen Erhebungen ergaben in unserem Patientenkreis eine Belastungsquote von 17,23% durch präsensibilisierende Momente wie frühere Penicillin-Behandlungen (5,29%), anderweitige Medikamentenallergien (0,14%), persönliche oder familiäre allergische Diathese (0,89%) und Hautpilzinfektionen (10,91%).

Von diesen insgesamt 603 Patienten und 75 Personen bei denen Indikation für eine Penicillin-Therapie gestellt wurde, konnten 339 mit einem Procain-Penicillin-Präparat getestet werden, und 12 Patienten antworteten mit positiven Reaktionen. Durch Differentierungstests mit Penicillin- und Novocain-Präparaten konnte ermittelt werden, daß 5 dieser Reaktionen auf einer Überempfindlichkeit nur gegen Penicillin, 4 auf einer solchen nur gegen Novocain und 3 auf Allergien gegen Penicillin und Novocain beruhten. Die daraus errechneten Allergiequoten betragen, bezogen auf den gesamten Patientenkreis 0,34% für Procain-Penicillin, 0,23% für Penicillin und 0,20% für Novocain, - bezogen auf die Patienten, die schon einmal Penicillin bekommen hatten, 6,49, 4,32 und 2,16%.

Als Ursachen konnten bei 4 Penicillin-Allergikern außer den früheren Penicillin-Applikationen auch präsensibilisierende Momente wie allergische Diathese und Pilzinfektionen und bei 1 Novocain-Allergiker ebenfalls eine allergische Diathese ermittelt werden.

Diese Ergebnisse bedeuten, daß auch der Zahnarzt bei Anwendung von Penicillin-Präparaten mit dem Auftreten allergischer Reaktionen rechnen muß und daß - ganz abgesehen von allergischen oder mykotischen Nebenerkrankungen - bei einer Therapie mit Procain-Penicillin-Präparaten ein besonderes Augenmerk auf eine möglicherweise bestehende Novocain-Allergie zu richten ist.

Für die Diagnostik dieser Arzneimittelallergien haben wir ein intramuköses Testverfahren beschrieben, das in geeigneten Fällen zur Vorbeugung gegen allergische Komplikationen in der zahnärztlichen Praxis von Bedeutung sein könnte.

V. SCHRIFTTUM

- (1) Abramowitz E.W. zit. Hansen H.
(2) Adelskamp zit. Zinzius J.
(3) Ahnefeld F.W. Med. Klinik 49, 37, 1480, (1954)
(4) Anderson A. B. zit. Marchionini A. u. Götz H.
u. Keefer
(5) Artus M. zit. Fischer H.
(6) Ayre J.A.M.A. 141, 548 (1949)
(7) Baker L.A. J.A.M.A. 151, 5, 351, (1953)
u. Hines
(8) Barefoot zit. Marchionini A. u. Götz H.
u. Orlansky
(9) Barksdale E.E. zit. Kern R.A. u. Winberlay N.A.
u. Sonck C.E.
(10) Barwasser zit. Marchionini A. u. Götz H.
(11) Becht R. Ärztl. Wschr. 5, 3/4, 53, (1950)
(12) Bedford P.D. Brit. Med. J. 51, 4436, (1949)
(13) Behrends W. Ärztl. Praxis III, 3, 1 u. 7 (1951)
(14) Beickert P. H.N.O. 5, 2, 39, (1955)
(15) Bell R.C. The Lancet 6801, 13, I, (1954)
(16) Bell R.C., The Lancet 6828, 62, II, (1954)
Rannie I.
u. Wynne N.A.
(17) Berke M. J. Invest. Dermat. 11, 253, (1948)
u. Obermayer M.E.
(18) Berne R.M. zit. Kern R.A. u. Wimberlay N.A.
(19) Bickel zit. Hansen K. u. Gronemeyer
(20) Binder E. Ärztl. Wschr. 7, 355, (1952)
(21) Blaich W. Hautarzt 2, 3, 103, (1951)
(22) Blanton W.B. J. Allergy 24, 405, (1953)
u. Blanton F.M.
(23) Bloch zit. Marchionini A. u. Götz H.
(24) Bocker P. zit. Kayserlingk H.v.
(25) Boelter zit. Marchionini H. u. Götz A.
u. Hatoff
(26) Brown E.A. antibiotic. med. 1, 8, (1955)
(27) Calvert R.I. Brit. Med. J. 4934, 302, (1955/II)
u. Smith E.

- (28) Charter J. Dent. Res. 337, (1949)
- (29) Chymol J. Arzneimittelforschung 5, 1, 1 - 9
- (30) Chipps J. E. Chem Zentrbl. 126, 12, 2719, (1955)
- (31) Coghill zit. Hansen K. u. Gronemeyer
- (32) Colemann H. J. Allergy 3, 253, (1955)
u. Siegel B.
- (33) Cormia F. E., J. Invest. Dermat. 395, (1947)
Lewis G. M.
u. Hopper M. E.
Cormia F. E. Bull. U. S. Army M. Dept. 4, 694, (1945)
Jakobson L. Y.
u. Smith E. L.
- (34) Cremerius J. D. M. W. 75, 12, 398, (1950)
u. Curshmann H.
- (35) Grieb zit. Kern R. A. u. Wimberlay N. A.
u. Cohen
- (36) Grieb L. H. J. A. M. A. 151, 14, 1185, (1953)
u. De Castilho Ribeiro
- (37) Cuenca zit. Schulze H.
- (38) Curshmann H. Verhandlg. auf d. 32. Dtsch. Congr.
f. Inn. Med. 250, (1920)
- (39) Cuthbert Brit. Med. J. (1947)
- (40) Dean G. Brit. Med. J. (1947)
- (41) Derzavis zit. Kern R. A. u. Wimberlay N. A.,
u. Beinstein Marchionini A. u. Götz H.
u. Sonck C. E.
- (42) Duemling zit. Kern R. A. u. Wimberlay N. A.
- (43) Ederle
- u. Bizzozero
- (44) Eicholtz F. zit. Schittko H.
Lehrbuch der Pharmakologie 565, (1955)
Springer Verlag
- (45) Ellinger P. The Veterin. Bull. 8, 1, (1948)
u. Shattock
- (46) Ehrhardt zit. Zinzius J.
u. Grüter
- (47) Epping zit. Schittko H.
- (48) Epstein zit. Kern R. A. u. Wimberlay N. A.
- (49) Everett R. J. A. M. A. 146, 14, 1314, (1953)

- (50) Farington
u. Tamura
zit. Marchionini A. u. Götz H.
- (51) Feinberg S. M.,
Feinberg A. R.
u. Morgan C. F.
J. A. M. A. 152, 2, 114, (1953)
- (52) Feinberg
u. Siegal
zit. Schreiber W.
- (53) Fenner O.
Arzneimittelforschg. 6, 719, (1956)
- (54) Finland
zit. Hansen K. u. Gronemeyer
- (55) Fischer H.
Schw. Med. Wschr. 38, 890, (1951)
- (56) Flandin, Rabeau
u. Ukrainczyk
zit. Hanauer A. u.
Ruther H.
- (57) Fleming Sr. A.
Penicillin, its practical applikation.
Verl. Butterworth & Co. Ltd.
London 1950
- (58) Fölsch
zit. Zinzius J.
- (59) Forssmann I.
zit. Fischer H.
- (60) Fuchs E.
D. M. W. 79, 12, 437, (1954)
- (61) Gläser J.
Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 11, 3, 103,
(1951)
- (62) Götz
zit. Zinzius J.
- (63) Götz H.
u. Koch R.
Münch. Med. Wschr. 98, 45, 1541, (1956)
- (64) Gold
zit. Kern N. A. u. Wimberlay R. A.
- (65) Gollnik N.
Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 12, 10, 313,
(1957)
- (66) Goodman
zit. Ruther H.
- (67) Gordon E. J.
zit. Becht R.
- (68) Graul E. H.
u. Fritz F.
Ärztl. Forschg. 7, 9, II, 123
- (69) Graul u. Menzel
zit. Schittko H.
- (70) Hanauer A.
D. M. W. 88, 33/34, 1175, (1955)
- (71) Hansen K.
Med. Klin. 44, 15, 558, (1949)
- (72) Hansen K.
u. Gronemeyer
"Allergie" 1957, 374 ff
- (73) Harkavy J.
zit. Kern N. A. u. Womberlay R. A.
- (74) Harnisch H.
D. D. Z. 9, 7, 227, (1955)
- (75) Harnisch H.
"Sulfonamide und Antibiotica in der Zahn-
Mund- und Kieferheilkunde"
Carl Hanser Verlag, München, (1956)

- (76) Haswell
u. Wilkinson
zit. Marchionini A. u. Götz H.
- (77) Hasselmann
zit. Zinzius J.
- (78) Haubold, Loew W.
u. Kolb E.
Münch. Med. Wschr. 21, 611, (1953)
- (79) Haunz E.H.
u. Grinell E.L.
Ann. Allerg. 7, 4, (1949)
- (80) Heintz
zit. Zinzius J.
- (81) Higgins G.A.
u. Rotchild T.P.E.
New. Engl. J. Med. 247, 17, 644, (1952)
- (82) Hitchmann O.B.
J. Invest. Dermat. 15, 165, (1950)
leider M. u. Baer L.
- (83) Hoen E.
zit. Kayserlingk H.v. u.
Zinzius J.
- (84) Holler G.
Med. Klin. 49, 2090, (1954)
- (85) Holler G.,
Kollert G.,
Wiener Klin. Wschr. 63, 25, 467, (1951)
Kumer L. u. Köpf O.
- (86) Hopf
Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 3, 6, 270,
(1947)
- (87) Hoppe W.
D.Z.Z. 29, (1956)
- (88) Huber G.
D.M.W. 79, 29/30, 1120, (1954)
- (89) Huber T.
Military Surgeon 105, 4, (1949)
- (90) Hughes W.H.
The practitioner 174, 1039, (1955)
- (91) Isler
zit. n. Marchionini A. u. Götz H.
u. Karabadjakian
- (92) Jahrmärker
zit. n. Fenner O. u.
Mükter H.
- (93) Jochims
D.M.W. 76, 156, (1956)
- (94) Kärcher H.K.
Med, Welt 33/34, 1089, (1954)
- (95) Kalb C.H.
J.A.M.A. III, 1064, (1951)
- (96) Kayserlingk H.v.
H.N.O. 5, 2, 46, (1955)
- (97) Keefer
zit. Kern N.A. u. Wimberlay R.A.
- (98) Kempkes H.
mündl. Mitteilung
- (99) Kern N.A.
J.A.M.A. 226, 357, (1953)
u. Wimberlay R.A.
- (100) Kile R.
Arch. Derm. Syph. (Am) 61, 484, (1955)

- (101) Kitchen D.K., Am.J.Syph.Gon.Ven.Dis. 35, 578,
Rein D.R., (1951)
- Thomas E.W. u. Spoor H.K.
- (102) Kleine-Natrop Klin. Wschr. 15/16, 244, (1948)
- (103) Koch F. Klin. Wschr. 187, 2/3, 213, (1948)
- (104) Köhler V. Ärztl. Wschr. 5, 13/14, 221, (1950)
u. Kleinfelder H.
- (105) Kolodny N.H. J.A.M.A. 130, 1058, (1946)
u. Denhoff E.
- (106) Kundratitz K. zit. Holler G.
- (107) Laden G.L. J. Invest. Dermat. 12, 299, (1949)
u. Wallace D.H.
- (108) Lammers Th. D.Z.Z. 6, (1953)
- (109) Landsteiner K. zit. Fischer H.
- (110) Lane C.E. J.A.M.A. 146, 8, 717, (1951)
u. Luitkart R.
- (111) Langdon zit. Kern N.A. u. Wimberlay R.A.
- (112) Langer zit. Zinzius J.
- (113) Lee J.A. Arch. Derm. Syph. 68, 323, (1953)
- (114) Lepper M.H., J. Klin. Invest. 28, 826, (1949)
Dowling H.F.,
Robinson J.A.,
u. Stone T.E.
- (115) Levin S.J. Ann. Allergy 4, 471, (1951)
u. Moss S.S.
- (116) Lindemayr zit. Holler G.
- (117) Löhe H. u. Teller H. zit. Marchionini A. u. Götz H.
- (118) Lunemann A. mündl. Mitteilung
- (119) Lützenkirchen A. Med. Klin. 49, 14, 528, (1954)
- (120) Lyons zit. Marchionini A. u. Götz H. u.
Maslanski L. u. Sanger M.D. sowie
Sonck C.E.
- (121) Malm u. Sonck zit. Sonck C.E.
- (122) Marchionini A. "Penicillin-Behandlung der Hautkrankhei-
u. Götz H. ten", Springer Verlag (1950)
- (123) Maslanski L. Antibiot. et. Chemoth. 2, 8, 385,
u. Sanger M.D. (1952)

- (124) Massmann W.
u. Zschunke Arch.Derm. Syph. 197, 6, 496, (1954)
- (125) Mc. Connell R.B. The Lancet 261, 402, (1951)
- (126) Mc. Innis K.B. Ann. Allergy 5, 102, (1947)
- (127) Mendell Th.
u. Prose Ph. zit. Becht R.
- (128) Michel H., Roure u.
Saint-Paul J. u. Fortschr. d. Med. 72, 20, 461
- (129) Miesner zit. Zinzius J.
- (130) Mignault J.
u. Mitchell K. S. Canad. Med. Ass. J. 68, 593, (1953)
- (131) Morgan K. Brit. Med. J. 4839, 777, (1953)
- (132) Morginson W.I. zit. Marchionini A. u. Götz H.
- (133) Morginson
u. Price zit. Zinzius J.
- (134) Mükter H.,
Jansen E.,
Sous H., Krüpe W.,
Orest A. u. Keller H. Arzneimittelforsch. 4, 9, 478, (1954)
- (135) Mükter H.
u. Sous H. Antibiotics Annual 1956/57
- (136) Nairy u. White zit. Zinzius J.
- (137) Nathanson I.G.,
Morin G.E.
u. Mallet St.P. Antib. & Chemoth. 3, 368, (1953)
- (138) Netzer C.O. Med. Klin. 46, 12, 365, (1951)
- (139) Newman B.A. zit. Marchionini A. u. Götz H
- (140) Norpoth H. Ärztl. Wschr. 5, 22, 369, (1950)
- (141) O'Brien u. Smith zit. Götz H. u. Koch R.
- (142) Orzechowski Therapiewoche 5, 59, (1954)
- (143) Ott H.
u. Netilitzky H. D.M.W. 79, 35, 1287, (1954)
- (144) Palmer E.D.
u. Deutsch D.L. Arch. J. Dig. Diss. 22, 95, (1955)
- (145) Peck S.M.
u. Feldmann F.F. J. Invest. Dermat. 13, 109, (1949)
- (146) Peck u. Siegal zit. Kern N.A. u. Wimberlay R.A.,
Becht R., Zinzius J.

- (147) Perters G. A.,
Henderson L. L.
u. Prickman L. E. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 30, 26, 634,
(1955)
- (148) Petersen zit. Zinzius J.
- (149) Pfister zit. Zinzius J.
- (150) Phillips B. zit. Sonck C. E.
- (151) Pringle zit. Sonck C. E.
- (152) Pyle H. D. J. A. M. A. 125, 903, (1944)
u. Rattner H.
- (153) Rabinovich zit. Kern N. A. u. Wimberlay R. A.
u. Snitkaff
- (154) Rackemann zit. Kern N. A. u. Wimberlay R. A.
u. Greene
- (155) Raffel zit. Schreiber W.
- (156) Redfearn, zit. Zinzius J.
Elithorn, Till
u. Ibbot
- (157) Reichlin S., Ann. Int. Med. 38, 113, (1953)
Loveless M. H.
u. Kane E. G.
- (158) Reimann zit. Hansen K. u. Gronemeyer
- (159) Rich A. R. zit. Kern N. A. u. Wimberlay R. A.
- (160) Risman G. J. Allergy 21, 425, (1950)
u. Boger W. P.
- (161) Roberts A. E. Arch. Industr. Hyg. & Occ. Med. 8, 340,
(1953)
- (162) Ruther H. Med. Welt 50, 1576, (1951)
- (163) Ruther H. Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 13, 12, 358,
u. Friedrich H. C. (1952)
- (164) Sawicki u. Rein zit. Marchionini A. u. Götz H. u.
Sonck C. E.
- (165) Schittko H. Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 15, 116, (1953)
- (166) Schmidt W. Ärztl. Wschr. 11, 10, (1956)
u. Winter H.
- (167) Schönfeld W. D. M. W. 76, 46, 1475, (1951)
- (168) Schoog M. Med. Welt 20, 51/52, 1622, (1951)
- (169) Schreiber W. Allergie u. Asthma I, 6, 298, (1955)
- (170) Schulemann W. D. M. W. 78, 15, 540, (1953)
u. Friebe H.

- (171) Schulze H. D.M.W. 33/34, 11, (1952)
- (172) Schuppli R. Schw. Med. Wschr. 81, 25, 589, (1951)
Dermatologica (Basel) 102, 291, (1951)
Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 8, 7, 331,
(1947)
- (173) Shaffer B.,
Lentz S.W.
u. Mc. Guire J.A.
- (174) Shawyer R.A. Brit. Med. J. 1948
- (175) Sherman, Spain
u. Chase zit. Schreiber W.
- (176) Sidi E. Sem. Hôp. (Paris) 28, 81, 3270, (1952)
- (177) Sidi E. Sem. Hop. (Paris) 26, 38, 1819. (1950)
u. Dobkewitch S.
- (178) Siebert G. Med. Welt 2, 70, (1954)
- (179) Sigel zit. Marchionini A. u. Götz H.
- (180) Simon N. Dermatologica (Basel) 98, 157, (1949)
u. Adler P. Ärtzl. Wschr. 6, 1, 22, (1951)
- (181) Soering K. Ärtzl. Praxis 4, 2, 6, (1952)
- (182) Sonck C.E. Nordisk Med. 43, 19, 779, (1950)
- (183) Sous H. Arzneimittel-Forschg. 6, 718, (1956)
u. Mütter
- (184) Spain D.M. zit. Kern N.A. u. Wimberlay R.A.
u. Clark T.P.
- (185) Spitzes zit. Hansen K. u. Gronemeyer
- (186) Ssolowjewa L.W. Chem. Zentrbl. 126, 17, 3914, (1955)
- (187) Sterling zit. Hansen K. u. Gronemeyer
- (188) Stieglmayr Wien. Med. Wschr. 105, 47, 975, (1955)
- (189) Suchecki Brit. Med. J. 4481, 938, (1946)
- (190) Swift S. The Lancet 602, (1954)
- (191) Templeton H.J. Arch. Dermat. 56, 47, 325, (1947)
Lunsfort C.E.
u. Allington H.V.
- (192) Thiess A. Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 16, 5, 136,
(1954) u. 6, 8, 366, (1955)
- (193) Tobias
u. Greenhouse zit. Sonck C.E.
- (194) Tonutti
u. Mazner zit. Kärcher K.H.
- (195) Tuft L., Gregory Am. J. Sciences 230, 370, (1955)
D.C. u. Gregory J.

- (196) Tzanck A. Echos Méd. 21, 1, (15,6,1955)
 (197) Van Studdifort M. T. zit. Sonck C.E.
 (198) Vogel zit. Schittko H. u.
 Sonck C.E.
 (199) Volini J.F. zit. Schreiber W.
 (200) Vonkennel J. D.M.W. 80, 9, 308, (1954)
 D.M.W. 80, 22, 873, (1955)
 (201) Waldbott C.L. Med. Klin. 38, (1949)
 (202) Walsh J.R. zit. Kern N.A. u. Wimberlay R.A.
 u. Zinnemann H. T.
 (203) Walter A.M. "Antibiotica-Fibel", Georg Thieme
 u. Heilmeyer -Verlag, Stuttgart (1954)
 (204) Walther H. Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 19, 3, 86,
 (1955)
 (205) Walther H. Dermat. Wschr. 135, 6, (1957)
 (206) Waversick Med. Klin. 21, (1946)
 (207) Weisenberg G. D.M.W. 79, 12, 478, (1954)
 (208) Weiß zit. Sonck C.E.
 (209) Welch H., Antib. & Chemoth. 3, 841, (1953)
 Lewis C.N.
 Kerlan J.
 u. Putnam L.E.
 (210) White C.B. U. S. Arm. Forc. Med. J. 1606, (1953)
 (211) Wibbing H. mündl. Mitteilg.
 (212) Wilkinson Brit. Med. J. 4534, 865, (1947)
 u. Zinnemann
 (213) Winton S.S. Am. J. Med. 18, 66, (1955)
 u. Nora E.D.
 (214) Wolff H. Ärztl.-Wschr. 7, 27, 631, (1952)
 (215) Woods zit. Kern N.A. u. Wimberlay R.A.
 (216) Wright R.D. zit. Sonck C.E.
 u. Rule R.W.
 (217) Zacharias F. Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 11, 1, 28, (1951)
 (218) Zander H.A. J. Am. Dent. Ass. 40, 569, (1950)
 (219) Zange J. H. N. O. -Wegw. 5, 2, 33, (1955)
 (220) Zeller F. Hautarzt 4, 4, 175, (1953)
 (221) Zinzius J. "Die Antibiotica und ihre Schattenseiten",
 Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1954
 (222) Zinzius J. Ztschr. Haut-Geschlkrkh. 3, 8, 378, 1954

Zum Abschluß möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. KLEWE sowie Herrn Professor Dr. med. TH. LAMMERS für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Bearbeitung sowie Herrn Dr. med. dent. H. WIBBING, in dessen Praxis die Untersuchungen vorgenommen wurden, für sein kollegiales Verständnis und seine wertvolle Hilfe meinen ergebensten Dank aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 6. August 1930 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Peter Scheid und seiner Ehefrau Martha Agnes, geb. Orth, in Essen/Ruhr geboren.

Am 2. März 1951 legte ich am staatlichen Burggymnasium in Essen die Reifeprüfung ab.

Ich begann das Studium der Medizin im S. S. 1951 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Vom Beginn des W. S. 1952/53 bis zum Ende des W. S. 1953/54 studierte ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn und legte dort am 18. Mai 1954 die ärztliche Vorprüfung ab.

Vom S. S. 1954 bis zum S. S. 1957 widmete ich mich an der Zahn- Mund- und Kieferklinik der Universität in Mainz dem Studium der Zahnheilkunde und erhielt nach Ablegung der vorgeschriebenen Examina am 9. Juli 1957 die Bestallung als Zahnarzt.

Ich bin jetzt als Assistent in der Praxis des Herrn Dr. med. dent. H. Wibbing in Essen tätig.

